

COSENTYX®
secuquinumabe

APRESENTAÇÕES

Cosentyx® 75 mg/0,5 mL solução injetável – embalagens contendo 1 seringa preenchida

VIA SUBCUTÂNEA

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO PARA CRIANÇAS ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE (PSORÍASE EM PLACAS)
USO ADULTO (ARTRITE PSORIÁSICA, ESPONDILOARTRITE AXIAL COM OU SEM DANO
RADIOGRÁFICO E HIDRADENITE SUPURATIVA)
USO PEDIÁTRICO PARA CRIANÇAS ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE (ARTRITE PSORIÁSICA JUVENIL -
APJ) e ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE (ARTRITE RELACIONADA À ENTESITE - ARE)**

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de Cosentyx® contém 75 mg de secuquinumabe em 0,5 mL de solução injetável.

Excipientes: trealose di-hidratada, histidina/cloridrato de histidina monoidratado, levometionina, polissorbato 80, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Psoríase em placas

Cosentyx® é indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes com 6 anos de idade ou mais que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia.

Artrite psoriásica

Cosentyx® é indicado para o tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs) for inadequada. Cosentyx® pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato.

Espondiloartrite axial (EpA axial) com ou sem dano radiográfico

- **Espondilite anquilosante (EA) / EpA axial com dano radiográfico**

Cosentyx® é indicado para o tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.

- **Espondiloartrite axial não radiográfica (EpAax-nr) / EpA axial sem dano radiográfico**

Cosentyx® é indicado para o tratamento de espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação, como indicado por proteína C reativa (PCR) elevada e/ou evidência na ressonância magnética (RM) em adultos que responderam de maneira inadequada a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

- **Artrite Relacionada à Entesite (ARE)**

Cosentyx® é indicado para o tratamento de artrite relacionada à entesite ativa em pacientes acima de 4 anos de idade.

- **Artrite Psoriásica Juvenil (APJ)**

Cosentyx® é indicado para o tratamento da artrite psoriásica juvenil ativa em pacientes acima de 2 anos de idade.

Hidradenite Supurativa (HS)

Cosentyx® é indicado para o tratamento de hidradenite supurativa (acne inversa) moderada a grave ativa em pacientes adultos com resposta inadequada à terapia convencional sistêmica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Psoríase em Placa^{1,2,3,5}

Pacientes adultos

A segurança e a eficácia do Cosentyx® foram avaliadas em quatro estudos fase 3 randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em pacientes com psoríase em placas moderada a grave que eram candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. A eficácia e a segurança de Cosentyx® 150 mg e 300 mg foram avaliadas em comparação ao placebo ou etanercepte. Além disso, um estudo avaliou um regime de tratamento crônico em comparação com um regime de “novo tratamento conforme necessário” [SCULPTURE].

O Estudo em Psoríase 1 (ERASURE) avaliou 738 pacientes. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguidas pela mesma dose a cada mês. Os pacientes randomizados para receber placebo que eram não responsivos na semana 12 realizaram cruzamento para receber Cosentyx® (150 mg ou 300 mg) nas semanas 12, 13, 14 e 15, seguido pela mesma dose a cada mês, com início na semana 16. Todos os pacientes foram acompanhados por até 52 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O Estudo em Psoríase 2 (FIXTURE) avaliou 1.306 pacientes. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguidas pela mesma dose a cada mês. Os pacientes randomizados para etanercepte receberam doses de 50 mg, duas vezes por semana, por 12 semanas, seguido por 50 mg a cada semana. Os pacientes randomizados para receber placebo que não eram responsivos na semana 12 realizaram cruzamento para receber Cosentyx® (150 mg ou 300 mg) nas semanas 12, 13, 14 e 15, seguido pela mesma dose a cada mês, com início na semana 16. Todos os pacientes foram acompanhados por até 52 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O Estudo em Psoríase 3 (FEATURE) avaliou 177 pacientes que usaram a seringa preenchida em comparação ao placebo após 12 semanas de tratamento para avaliar a segurança, tolerabilidade e utilização da autoadministração de Cosentyx® por meio da seringa preenchida. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidas pela mesma dose a cada mês. Os pacientes foram também randomizados para receber placebo nas semanas 0, 1, 2 e 3, seguido pela mesma dose a cada mês, com início na semana 4.

O Estudo em Psoríase 4 (JUNCTURE) avaliou 182 pacientes que usaram a caneta preenchida em comparação ao placebo após 12 semanas de tratamento para avaliar a segurança, tolerabilidade e utilização da autoadministração de Cosentyx® por meio da caneta preenchida. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidas pela mesma dose a cada mês. Os pacientes foram também randomizados para receber placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido pela mesma dose a cada mês.

O Estudo em Psoríase 5 (SCULPTURE) avaliou 966 pacientes. Todos os pacientes receberam Cosentyx® em doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12, e então foram randomizados para receber um regime de manutenção da mesma dose a cada mês, com início na semana 12, ou um regime de “novo tratamento conforme necessário” da mesma dose. Os pacientes randomizados para “novo tratamento conforme necessário” não atingiram uma adequada manutenção da resposta e, portanto, recomenda-se um regime de manutenção mensal fixo.

Desfechos

Os desfechos coprimários nos estudos controlados por ativo e por placebo corresponderam à proporção de pacientes que atingiram uma resposta PASI 75 e uma resposta IGA mod. 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” em comparação ao placebo na semana 12 (vide Tabelas 1 e 2). A dose de 300 mg forneceu uma melhora no clareamento da pele nos desfechos de eficácia de PASI 75/90/100 e respostas de IGA mod. 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” em todos os estudos, com efeitos máximos observados na semana 16; portanto, esta dose é recomendada.

Características da linha de base

Dos 2.403 pacientes incluídos nos estudos controlados por placebo, 79% eram virgens de tratamento com medicamentos biológicos, 45% eram falhas de tratamento com agentes não biológicos, 8% eram falhas de tratamento com medicamentos biológicos, 6% eram falhas de tratamento com anti-TNF e 2% eram falhas de tratamento com anti-p40. As características basais da doença eram geralmente compatíveis entre todos os grupos de tratamento, com uma pontuação basal mediana do Índice da Área e da Gravidade da Psoríase (PASI) entre 19 e 20, uma pontuação do basal do IGA modelo 2011 que variou de “moderada” (62%) a “grave” (38%), uma Superfície de Área Corporal (BSA) basal mediana ≥ 27 e uma pontuação mediana do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) de 10 a 12. Aproximadamente 15 a 25% dos pacientes em estudos de fase III apresentavam artrite psoriásica (AP) no basal.

Resposta Clínica

Os resultados dos estudos 1, 3 e 4 são apresentados na Tabela 1

Tabela 1 **Resumo das respostas clínicas PASI 50/75/90/100 e IGA* mod. 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” nos Estudos em Psoríase 1, 3 e 4 (ERASURE, FEATURE e JUNCTURE)**

	Semana 12			Semana 16		Semana 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Estudo 1							
Número de pacientes	246	244	245	244	245	244	245
Resposta PASI 50 n (%)	22 (8.9%)	203 (83.5%)	222 (90.6%)	212 (87.2%)	224 (91.4%)	187 (77%)	207 (84.5%)

		Semana 12		Semana 16		Semana 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Resposta PASI 75 n (%)	11 (4.5%)	174 (71.6%) **	200 (81.6%) **	188 (77.4%)	211 (86.1%)	146 (60.1%)	182 (74.3%)
Resposta PASI 90 n (%)	3 (1.2%)	95 (39.1%) **	145 (59.2%) **	130 (53.5%)	171 (69.8%)	88 (36.2%)	147 (60.0%)
Resposta PASI 100 n(%)	2 (0.8%)	31 (12.8%)	70 (28.6%)	51 (21.0%)	102 (41.6%)	49 (20.2%)	96 (39.2%)
Resposta IGA mod 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” - n (%)	6 (2.40%)	125 (51.2%) **	160 (65.3%) **	142 (58.2%)	180 (73.5%)	101 (41.4%)	148 (60.4%)

Estudo 3

Número de Pacientes	59	59	58	-	-	-	-
Resposta PASI 50 n (%)	3 (5.1%)	51 (86.4%)	51 (87.9%)	-	-	-	-
Resposta PASI 75 n (%)	0 (0.0%)	41 (69.5%) **	44 (75.9%) **	-	-	-	-
Resposta PASI 90 n (%)	0 (0.0%)	27 (45.8%)	35 (60.3%)	-	-	-	-
Resposta PASI 100 n(%)	0 (0.0%)	5 (8.5%)	25 (43.1%)	-	-	-	-
Resposta IGA mod 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” n (%)	0 (0.0%)	31 (52.5%) **	40 (69.0%) **	-	-	-	-

Estudo 4

Número de Pacientes	61	60	60	-	-	-	-
Resposta PASI 50 n (%)	5 (8.2%)	48 (80.0%)	58 (96.7%)	-	-	-	-
Resposta PASI 75 n (%)	2 (3.3%)	43 (71.7%) **	52 (86.7%) **	-	-	-	-
Resposta PASI 90 n (%)	0 (0.0%)	24 (40.0%)	33 (55.0%)	-	-	-	-
Resposta PASI 100 n(%)	0 (0.0%)	10 (16.7%)	16 (26.7%)	-	-	-	-
Resposta IGA mod 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” n (%)	0 (0.0%)	32 (53.3%) **	44 (73.3%) **	-	-	-	-

		Semana 12		Semana 16		Semana 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Resposta PASI 100 n(%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Resposta IGA mod 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%) **	44 (73,3%) **	-	-	-	-

* A IGA mod. 2011 é uma escala de 5 categorias, que inclui “0 = sem lesão”, “1 = quase sem lesão”, “2 = leve”, “3 = moderada” ou “4 = grave”, que indica a avaliação geral do médico em relação à gravidade da psoríase, com foco em enrijecimento, eritema e descamação. O sucesso do tratamento, correspondendo à pele “sem lesão” ou “quase sem lesão”, consistiu em ausência de sinais de psoríase ou coloração normal rosa das lesões, sem espessamento da placa e ausência de descamação focal mínima.

** Valores p em comparação ao placebo e ajustados para multiplicidade: p < 0,0001

Os resultados dos estudos 2 (Psoríase) estão sendo apresentados na Tabela 2:

Tabela 2		Resumo da resposta clínica no Estudo em Psoríase 2 (FIXTURE)								
	Sema 12				Semana 16			Semana 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etaner- cepte	150 mg	300 mg	Etaner- cepte	150 mg	300 mg	Etaner- cepte
Número de pacientes	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Resposta PASI 50 – n (%)	49 (15,1%)	266 (81,3%)	296 (91,6%)	226 (70,0%)	290 (88,7%)	302 (93,5%)	257 (79,6%)	249 (76,1%)	274 (84,8%)	234 (72,4%)
Resposta PASI 75 – n (%)	16 (4,9%)	219 (67,0%)*	249 (77,1%)**	142 (44,0%)	247 (75,5%)	280 (86,7%)	189 (58,5%)	215 (65,7%)	254 (78,6%)	179 (55,4%)
Resposta PASI 90 – n (%)	5 (1,5%)	137 (41,9%)	175 (54,2%)	67 (20,7%)	176 (53,8%)	234 (72,4%)	101 (31,3%)	147 (45,0%)	210 (65,0%)	108 (33,4%)
Resposta PASI 100	0 (0%)	47 (14,4%)	78 (24,1%)	14 (4,3%)	84 (25,7%)	119 (36,8%)	24 (7,4%)	65 (19,9%)	117 (36,2%)	32 (9,9%)
Resposta IGA mod. 2011 “sem lesão” ou “quase	9 (2,8%)	167 (51,1%)*	202 (62,5%)**	88 (27,2%)	200 (61,2%)	244 (75,5%)	127 (39,3%)	168 (51,4%)	219 (67,8%)	120 (37,2%)

** Valores p em comparação ao etanercepte: p = 0,0250

Um estudo adicional em Psoríase (CLEAR) avaliou 676 pacientes. Cosentyx® em dose de 300 mg atingiu os desfechos primário e secundário, exibindo superioridade ao ustequinumabe baseado na resposta do PASI 90 na semana 16 e na velocidade de início da resposta do PASI 75 na semana 4. A eficácia superior de Cosentyx® em comparação ao ustequinumabe em relação aos desfechos PASI 75/90/100 e respostas de IGA mod. 2011 0 ou 1 (“sem lesão” ou “quase sem lesão”) foram observadas desde o início do estudo e, continuamente, até a semana 16.

Tabela 3 Resumo da resposta clínica no Estudo CLEAR

	Semana 4		Semana 16	
	Cosentyx® 300 mg	Ustequinumabe*	Cosentyx® 300 mg	Ustequinumabe*
Número de pacientes	334	335	334	335
Resposta PASI 75 – n (%)	167 (50,0%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	277 (82,7%)
Resposta PASI 90 – n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	193 (57,6%)
Resposta PASI 100 – n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)
Resposta IGA mod. 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” – n (%)	126 (37,7%)	41 (12,2%)	277 (82,9%)	226 (67,5%)

* Os pacientes tratados com Cosentyx® receberam doses de 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido pela mesma dose nas semanas 8 e 12. Os pacientes tratados com ustequinumabe receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas semanas 0 e 4 (dose de acordo com o peso, como posologia aprovada)

** Valores p em comparação ao ustequinumabe: p < 0,0001

Um estudo adicional de psoríase (CLEAR) avaliou 676 pacientes. Cosentyx® 300 mg atingiu os desfechos primários e secundários principais demonstrando superioridade ao ustequinumabe, com base na resposta PASI 90 na semana 16 (desfecho primário), velocidade de início da resposta (PASI 75 na semana 4) e, a longo prazo, da resposta PASI 90 na semana 52. Foi observado melhor eficácia de Cosentyx® 300 mg comparado ao ustequinumabe desde o início do estudo e até a semana 52 para os desfechos PASI 75/90/100 e resposta IGA mod 2011 0 ou 1 (“sem lesão” ou “quase sem lesão”).⁸

Tabela 4 – Resumo da resposta clínica do Estudo CLEAR

	Semana 4		Semana 16		Semana 52	
	Cosentyx® 300 mg	Ustequinumabe*	Cosentyx® 300 mg	Ustequinumabe*	Cosentyx® 300 mg	Ustequinumabe*
Número de pacientes	334	335	334	335	334	335
Reposta PASI 75 n(%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Resposta PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%***)	203 (60,6%)
Resposta PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
IGA mod 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” resposta n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

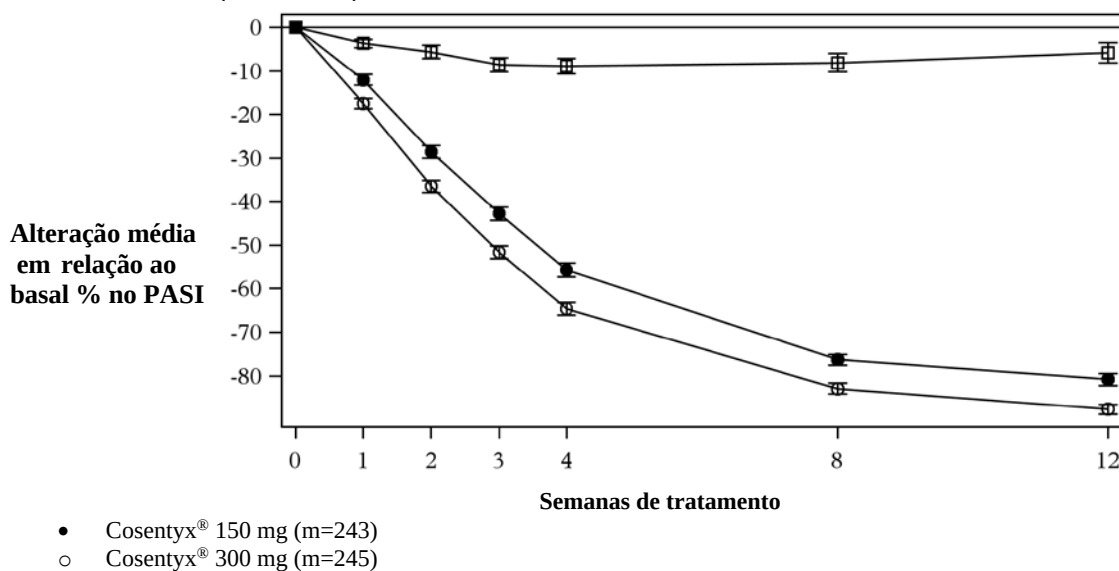
* Os pacientes tratados com Cosentyx® receberam doses de 300 mg na semana 0, 1, 2, 3 e 4 seguido pela mesma dose a cada 4 semanas até a semana 52. Pacientes tratados com ustequinumabe receberam 45 mg ou 90 mg nas semanas 0 e 4 e, então, a cada 12 semanas até a semana 52 (dose de acordo com o peso, como posologia aprovada).

** Valores p em comparação ao ustequinumabe: p<0,0001 para o desfecho primário de PASI 90 na semana 16 e desfecho secundário de PASI 75 na semana 4.

*** Valores p em comparação ao ustequinumabe: p=0,0001 para desfecho secundário de PASI 90 na semana 52.

Cosentyx® foi eficaz em pacientes virgens de tratamento com medicamentos biológicos, naqueles expostos a medicamentos biológicos/anti-TNF e nos pacientes com falhas de tratamento com medicamentos biológicos/anti-TNF. Cosentyx® foi associado a uma rápida apresentação de eficácia, conforme demonstrado na figura abaixo, com uma redução de 50% no PASI médio na semana 3 em relação à dose de 300 mg.

Figura 1 Tempo da alteração percentual a partir do basal na pontuação média do PASI no Estudo 1 (ERASURE)



Todos os estudos de fase III em psoríase em placas incluíram aproximadamente 15 a 25% de pacientes com artrite psoriásica concomitante no basal. As melhoras no PASI 75 nesta população de pacientes foram semelhantes àquelas da população geral com psoríase em placas.

Nos estudos 1 e 2 controlados por placebo no subconjunto de pacientes com artrite psoriásica, a função física foi avaliada utilizando o Índice de Incapacidade do HAQ (HAQ-DI). Nestes estudos, os pacientes tratados com 150 mg ou 300 mg de Cosentyx® apresentaram melhora mais favorável a partir do basal na pontuação do HAQ-DI (reduções médias de -27,5% e -50,2% na semana 12) em comparação ao placebo (-8,9%). Essa melhora se manteve até a semana 52.

Localizações específicas/manifestações clínicas da psoríase em placas

Em dois estudos adicionais controlados com placebo, uma melhora foi observada tanto na psoríase ungueal (TRANSFIGURE, 198 pacientes) como na psoríase palmoplantar (GESTURE, 205 pacientes) em pacientes com psoríase em placas moderada a grave. No estudo TRANSFIGURE, Cosentyx® foi superior ao placebo na semana 16 (redução de 46,1% para 300 mg, 38,4% para 150 mg e 11,7% para o placebo), avaliado pela melhora significativa em relação à linha de base no Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI%) para pacientes com psoríase em placas moderada a grave com envolvimento ungueal. No estudo GESTURE, Cosentyx® foi superior ao placebo na semana 16 (33,3% para 300 mg, 22,1% para 150 mg, e 1,5% para o placebo), avaliado pela melhora significativa da resposta do IGA palmoplantar 0 ou 1 (“sem lesão” ou “quase sem lesão”) para pacientes com psoríase palmoplantar moderada a grave.

Psoríase - Lesões do couro cabeludo

O estudo SCALP, controlado com placebo, avaliou 102 pacientes com psoríase de couro cabeludo moderada a grave, tendo definida pelo PSSI (Índice de Gravidade da Psoríase do couro cabeludo) ≥ 12 , uma pontuação na escala IGA mod 2011 somente para o couro cabeludo de 3 ou mais e, pelo menos, 30% da área do couro cabeludo afetada. Neste estudo, 62% dos pacientes apresentaram 50% ou mais de área de superfície do couro cabeludo afetada. Cosentyx® 300 mg foi superior ao placebo na semana 12, demonstrado pela melhora significativa a partir da linha de base tanto na resposta PSSI 90 (52,9% versus 2,0%) quanto na resposta IGA mod 2011 0 ou 1, somente de couro cabeludo (56,9% versus 5,9%). Maior eficácia de Cosentyx® 300 mg em relação ao placebo para ambos os desfechos foi observada na semana 3. A melhora em ambos os parâmetros foi mantida para os pacientes de Cosentyx® que continuaram o tratamento até a semana 24 (resposta PSSI 90 58,8% e IGA mod 2011 0 ou 1 somente resposta de couro cabeludo 62,7%).⁹

Qualidade de Vida - Resultados relatados pelo paciente

Foram demonstradas melhoras significativas do ponto de vista estatístico na semana 12 (Estudos 1-4) a partir do basal em comparação ao placebo no DLQI (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia), e essas melhoras se mantiveram por 52 semanas (Estudos 1 e 2).

Foram demonstradas melhoras significativas do ponto de vista estatístico na semana 12 (Estudos 1 e 2) a partir do basal nos sinais e sintomas relatados pelo paciente de prurido, dor e descamação no Psoriasis Symptom Diary[®] validado.⁴

Pacientes tratados com Cosentyx® apresentaram melhora estatisticamente significativa no DLQI versus ustekinumabe (CLEAR) na semana 4, e essa melhora foi mantida até 52 semanas. Os resultados do questionário de Comprometimento da Produtividade no Trabalho e Atividades em portadores de psoríase (*Work Productivity and Activity Impairment*—WPAI-PSO), apresentaram maior melhora nos pacientes tratados com Cosentyx®, quando comparada aos pacientes tratados com ustekinumabe.

Houve melhora estatisticamente significativa do prurido, dor e descamação nos pacientes tratados com Cosentyx® quando comparados aos pacientes tratados com ustekinumabe nas semanas 16 e 52 (CLEAR), relatadas no Psoriasis Symptom Diary[®] (Diário de Sintomas da Psoríase).

Melhora estatisticamente significativa na semana 12, a partir da linha de base comparado ao placebo (SCALP) foi demonstrada no HRQoL (Índice de Qualidade de Vida Relacionada a Saúde) medido pelo Scalpdx. Essas melhoras foram observadas começando na semana 4 e foram mantidas durante 24 semanas.

Pacientes em uso de Cosentyx® apresentaram melhora estatisticamente significativa do prurido no couro cabeludo (-59,4%), da dor (-45,9%) e descamação (-69,5%) na semana 12 comparado ao início do estudo (SCALP), enquanto que os pacientes tratados com placebo demonstraram piora (aumento) do prurido do couro cabeludo (7,7%) e dor (38,5%) e menor melhora na descamação do couro cabeludo (-4,7%).

Flexibilidade de dose de psoríase em placa

A eficácia, segurança e tolerabilidade de Cosentyx® 300 mg administrado a cada 4 semanas versus Cosentyx® 300 mg administrado a cada 2 semanas em pacientes adultos com peso ≥ 90 kg com psoríase em placas moderada a grave foram avaliadas em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado de 331 pacientes. Os pacientes foram randomizados 1: 1 da seguinte forma:

- secucinumabe 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido pela mesma dose a cada 2 semanas até a semana 52 (n = 165).

- secucinumabe 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido pela mesma dose a cada 4 semanas até a semana 16 (n = 166).
 - Pacientes randomizados para receber secucinumabe 300 mg a cada 4 semanas que responderam ao PASI 90 na semana 16 continuaram a receber o mesmo regime de dosagem até a semana 52. Pacientes randomizados para receber Cosentyx® 300 mg a cada 4 semanas que não responderam ao PASI 90 na semana 16 continuaram com o mesmo regime de dosagem ou foram realocados no grupo para receber Cosentyx® 300 mg a cada 2 semanas até a Semana 52.

Os desfechos primários e secundários principais foram a proporção de pacientes que alcançaram uma resposta PASI 90 e IGA mod 2011 'sem lesão' ou 'quase sem lesão' (0 ou 1) resposta na semana 16. Na semana 16, a proporção de pacientes que eram PASI 90 respondentes foi maior no grupo tratado com o regime a cada 2 semanas vs. o regime a cada 4 semanas (73,2% versus 55,5%, respectivamente). A diferença de tratamento foi clinicamente relevante e estatisticamente significativa (valor p unilateral = 0,0003). A proporção de pacientes que alcançaram uma resposta 'sem lesão' ou 'quase sem lesão' do mod IGA 2011 também foi maior no grupo tratado com o regime a cada 2 semanas versus o grupo tratado com o regime a cada 4 semanas (74,2% vs. 65,9%, respectivamente).

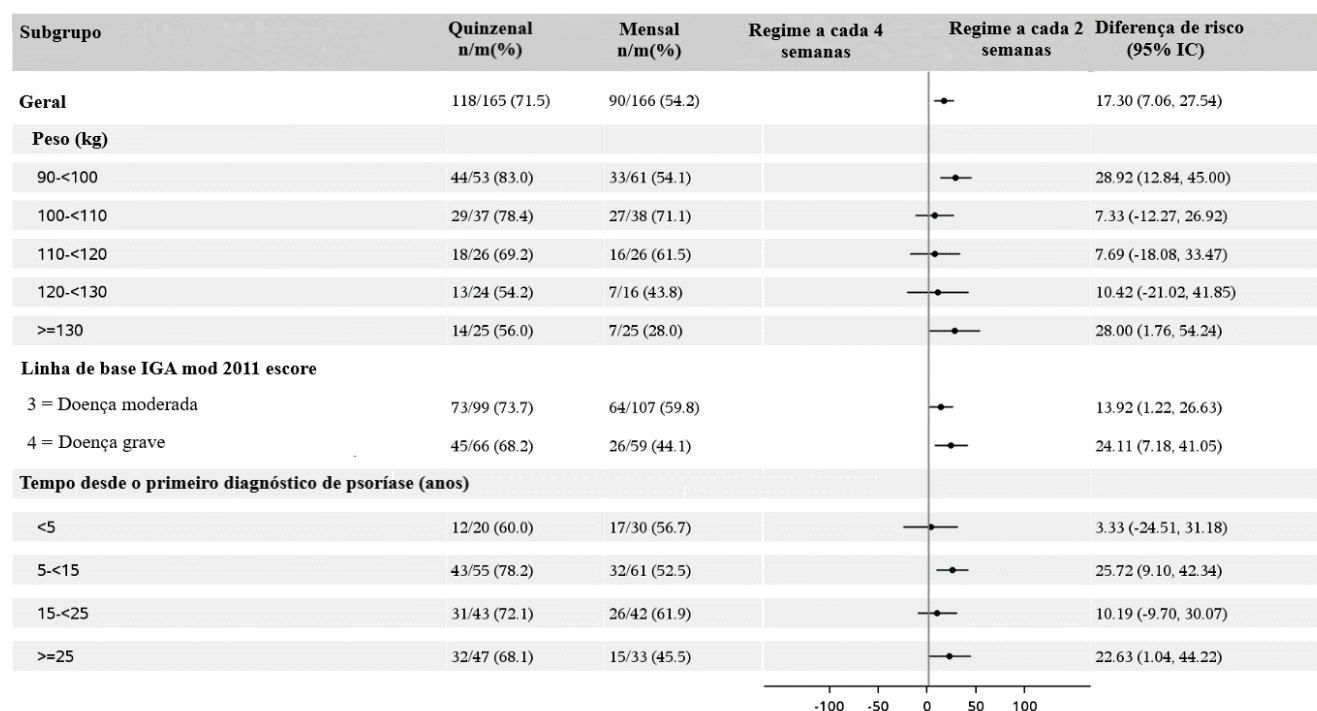
Na Semana 52, a proporção de pacientes que responderam ao PASI 75, PASI 90, PASI 100 e IGA 0/1 foi maior em pacientes tratados com o regime a cada 2 semanas vs. pacientes tratados com o regime a cada 4 semanas (88,9% vs. 74,8%, 76,4% vs. 52,4%, 46,7% vs. 27,3%, 75,9% vs. 55,6%, respectivamente). Para todos os desfechos, a diferença de tratamento foi estatisticamente significativa (p-valor <0,05). A resposta DLQI 0/1 na Semana 52 foi superior no grupo tratado com o regime a cada 2 semanas vs. o grupo tratado com o regime a cada 4 semanas (66,1% vs. 48,8%).

Os que não responderam ao PASI 90 na Semana 16 foram realocados no grupo para receber o regime a cada 2 semanas tiveram uma resposta PASI 90 mais alta na Semana 32 do que o grupo que continuou no regime de tratamento a cada 4 semanas (38,7% vs. 16,5%). A diferença de tratamento foi estatisticamente significativa (valor de p bilateral = 0,0439).

Da mesma forma, a resposta PASI 75 na semana 32 nos pacientes realocados no grupo para receber o regime a cada 2 semanas foi significativamente maior (valor p bilateral = 0,0015) do que para o grupo que continuou no regime de tratamento a cada 4 semanas (90,3% vs. 49,3%). A resposta IGA 0/1 na Semana 52 também foi maior no grupo de pacientes que recebeu o regime a cada 2 semanas (41,9% vs. 29,0%), assim como a resposta DLQI 0/1 (41,9% vs. 30,0%).

Os pacientes no regime a cada 2 semanas versus o regime a cada 4 semanas (Figura 2) mostraram benefício geral consistente e benefício para todos os subgrupos (peso, IGA e tempo desde o diagnóstico). O maior benefício incremental, conforme mostrado pelas diferenças de risco calculadas, foi para pacientes com doença grave (IGA 4), doença de longa duração (> 25 anos) e maior peso.

Figura 2 Gráfico (Forest Plot) da diferença de risco de resposta PASI 90 na Semana 16 com subgrupos (imputação não respondente modificada) - Conjunto de análise completo *



* Figura 2 Gráfico (Forest Plot) apresenta diferença de risco de cada regime de 2 semanas (quinzenal) versus regime de cada 4 semanas (mensal)

Os perfis de segurança dos dois regimes de dosagem, Cosentyx® 300 mg administrado a cada 4 semanas e Cosentyx® 300 mg administrado a cada 2 semanas, em pacientes com peso ≥ 90 kg foram comparáveis e consistentes com o perfil de segurança relatado em pacientes com psoríase.

Pacientes pediátricos

Psoríase em placa grave¹⁵

Um estudo de fase III de 52 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e etanercepte envolveu 162 pacientes pediátricos de 6 a 18 anos de idade, com psoríase em placas grave (conforme definido por um escore PASI ≥ 20 , um IGA mod 2011 escore de 4 e envolvendo $\geq 10\%$ da área de superfície corporal) que eram candidatos à terapia sistêmica. Aproximadamente 43% tiveram exposição prévia à fototerapia, 53% à terapia sistêmica convencional, 3% a produtos biológicos e 9% tiveram artrite psoriásica concomitante.

Os pacientes foram randomizados para receber um dos quatro tratamentos a seguir:

secuquinumabe em dose baixa (75 mg para peso corporal <50 kg ou 150 mg para peso corporal ≥ 50 kg) nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido pela mesma dose a cada 4 semanas, secuquinumabe de alta dose (75 mg para peso corporal <25 kg, 150 mg para peso corporal ≥ 25 kg e <50 kg, ou 300 mg para peso corporal ≥ 50 kg) nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido por a mesma dose a cada 4 semanas, placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido pela mesma dose a cada 4 semanas etanercepte (0,8 mg / kg) semanalmente (até um máximo de 50 mg)

Os pacientes randomizados para receber placebo que não responderam na semana 12 foram transferidos para o grupo de dose baixa ou alta de secuquinumabe (dose com base no grupo de peso corporal) e receberam o medicamento do estudo nas semanas 12, 13, 14 e 15, seguido pela mesma dose a cada 4 semanas a partir da Semana 16.

Os desfechos co-primários foram a proporção de pacientes que alcançaram uma redução na pontuação PASI de pelo menos 75% (PASI 75) e IGA mod 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” (0 ou 1) com pelo menos 2 pontos de melhora da linha de base até a semana 12. O principal desfecho secundário foi a proporção de pacientes que alcançaram uma redução na pontuação PASI de pelo menos 90% (PASI 90) da linha de base até a semana 12. Outros desfechos secundários incluíram taxas de resposta PASI 50, 100 na semana 12, Taxas de respondentes PASI 50, 75, 90, 100 e IGA 0/1 na semana 16 e ao longo do tempo até e incluindo a semana 52, alteração na pontuação PASI ao longo do tempo até e incluindo a semana 52 e pontuação IGA ao longo do tempo até e incluindo Semana 52, a proporção de pacientes com uma pontuação de Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil (CDLQI) de 0 ou 1 na Semana 12 e ao longo do tempo até e incluindo a Semana 52, e alteração da linha de base no CDLQI em comparação com o placebo na Semana 12 e ao longo do tempo até a Semana 52, inclusive.

Durante o período de 12 semanas controlado com placebo, a eficácia tanto da dose baixa quanto da dose alta de secuquinumabe foi comparável para os desfechos co-primários. As estimativas de odds ratio a favor de ambas as doses de secuquinumabe foram clinicamente relevantes e estatisticamente significativas para as respostas PASI 75 e IGA mod 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” (0 ou 1).

Todos os pacientes foram acompanhados quanto à eficácia e segurança durante as 52 semanas após a primeira dose. A proporção de pacientes que alcançaram PASI 75 e IGA mod 2011 respostas “sem lesão” ou “quase sem lesão” (0 ou 1) mostrou separação entre os grupos de tratamento com secuquinumabe e placebo na primeira visita pós-linha de base na Semana 4, a diferença se tornando mais proeminente na Semana 12. A resposta foi mantida ao longo do período de 52 semanas. A melhora nas taxas de resposta PASI 50, 90, 100 e na pontuação CDLQI 0 ou 1 também foi mantida ao longo do período de 52 semanas.

Além disso, as taxas de resposta PASI 75, IGA 0 ou 1 e PASI 90 nas semanas 12 e 52 para os grupos de dose baixa e alta de secuquinumabe foram maiores do que as taxas de pacientes tratados com etanercepte.

Após a semana 12, a eficácia de ambas as doses baixa e alta de secuquinumabe foi comparável, embora a eficácia da dose alta tenha sido maior para pacientes ≥ 50 kg. Os perfis de segurança da dose baixa e da dose alta foram comparáveis.

Os resultados de eficácia nas semanas 12 e 52 são apresentados na Tabela 5.

Tabela - 5 Resumo da resposta clínica em psoríase pediátrica grave nas Semanas 12* e 52*

Critério de Resposta	Comparação de tratamento	'teste'	'controle'	Razão de probabilidade estimada (95% IC)	de valor-p
	'teste' vs. 'controle'	n/m** (%)	n/m** (%)		
Na Semana 12***					
PASI 75	secuquinumabe baixa dose vs. placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08,114,66)	<0.0001
	secuquinumabe alta dose vs. placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31,9,93)	<0.0001

	secuquinumabe	baixa	dose	vs.	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73,7,38)	
	etanercepte							
	secuquinumabe	alta	dose	vs.	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64,6,07)	
	etanercepte							
IGA 0/1	secuquinumabe	baixa	dose	vs.	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51.77 (10.02,538.64)	<0.0001
	placebo							
	secuquinumabe	alta	dose vs. placebo		24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32.52 (6.48,329.52)	<0.0001
	etanercepte	baixa	dose	vs.	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4.49 (1.60,13.42)	
	secuquinumabe	alta	dose	vs.	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2.86 (1.05,8.13)	
	etanercepte							
PASI 90	secuquinumabe	baixa	dose	vs.	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83,6395,22)	<0.0001
	placebo							
	secuquinumabe	alta	dose vs. placebo		27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22,4850,13)	<0.0001
	etanercepte	baixa	dose	vs.	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34,23,19)	
	secuquinumabe	alta	dose	vs.	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82,16,75)	
	etanercepte							
Na Semana 52								
PASI 75	secuquinumabe	baixa	dose	vs.	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91,12,52)	
	etanercepte							
	secuquinumabe	alta	dose	vs.	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90,12,39)	
	etanercepte							
IGA 0/1	secuquinumabe	baixa	dose	vs.	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73,5,77)	
	etanercepte							
	secuquinumabe	alta	dose	vs.	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81,6,62)	
	etanercepte							
PASI 90	secuquinumabe	baixa	dose	vs.	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02,8,38)	
	etanercepte							
	secuquinumabe	alta	dose	vs.	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27,11,61)	
	etanercepte							

* imputação não respondente foi usada para lidar com valores ausentes

** n é o número de respondedores, m = número de pacientes avaliados

*** janela de visita estendida na Semana 12

Razão de probabilidade, intervalo de confiança 95%, e valor-p são de um modelo de regressão logística exata com grupo de tratamento, categoria de peso corporal inicial e categoria de idade como fatores

Uma proporção maior de pacientes pediátricos tratados com secuquinumabe relatou melhora na qualidade de vida relacionada à saúde medida por uma pontuação CDLQI de 0 ou 1 em comparação com o placebo na Semana 12 (dose baixa 44,7%, dose alta 50%, placebo 15%). Da Semana 12 à Semana 52, a proporção de pacientes pediátricos em ambos os grupos de dose de secuquinumabe com uma pontuação de CDLQI de 0 ou 1 foi numericamente maior do que para o grupo de etanercepte (dose baixa 60,6%, dose alta 66,7%, etanercepte 44,4%).

Psoríase em placas moderada a grave¹⁶

Um estudo aberto, de dois braços, de grupo paralelo, multicêntrico de fase III inscreveu 84 pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 anos de idade com psoríase em placas moderada a grave (conforme definido por um escore PASI ≥ 12 , um escore IGA mod 2011 ≥ 3 , e envolvendo $\geq 10\%$ da área de superfície corporal) que eram candidatos à terapia sistêmica.

Os pacientes foram randomizados para receber secuquinumabe nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido pela mesma dose a cada 4 semanas da seguinte forma:

- secuquinumabe em dose baixa (75 mg para peso corporal < 50 kg ou 150 mg para peso corporal ≥ 50 kg),
- secuquinumabe em dose elevada (75 mg para peso corporal < 25 kg, 150 mg para peso corporal entre ≥ 25 kg e < 50 kg, ou 300 mg para peso corporal ≥ 50 kg).

Os desfechos co-primários foram a proporção de pacientes que alcançaram uma redução na pontuação PASI de pelo menos 75% (PASI 75) e IGA mod 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” (0 ou 1) com pelo menos uma melhoria de 2 pontos da linha de base até a Semana 12. Os desfechos secundários e adicionais incluíram resposta PASI 90 na Semana 12, PASI 75, 90, 100 e IGA mod 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” (0 ou 1), e respostas CDLQI ao longo do tempo até fim do tratamento.

A eficácia de ambas as doses baixa e alta de secuquinumabe foi comparável e mostrou melhora estatística e clinicamente significativa em comparação com o placebo histórico para os desfechos co-primários. As estimativas de razão de

probabilidade a favor de ambas as doses de secuquinumabe foram clinicamente relevantes e estatisticamente significativas para as respostas PASI 75 e IGA mod 2011 0 ou 1 versus placebo histórico. A probabilidade posterior estimada de um efeito positivo do tratamento foi de 100%.

Todos os pacientes foram acompanhados quanto à eficácia por pelo menos 24 semanas após a primeira administração. A eficácia (definida como resposta PASI 75 e IGA mod 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” [0 ou 1]) foi observada já na Semana 2 e a proporção de pacientes que alcançaram uma resposta PASI 75 e IGA mod 2011 “sem lesão” ou “quase sem lesão” (0 ou 1) aumentou ao longo do período de 24 semanas. A melhora no PASI 90 e no PASI 100 também foi observada na semana 12 e aumentou ao longo do período de 24 semanas.

Após a semana 12, a eficácia da dose baixa e da dose alta de secuquinumabe foi comparável. Os perfis de segurança da dose baixa e da dose alta foram comparáveis.

Os resultados de eficácia nas semanas 12 e 24 são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 Resumo da resposta clínica em psoríase pediátrica moderada a grave nas Semanas 12* e 24* (psoríase pediátrica)

	Semana 12		Semana 24	
	secuquinumabe baixa dose	secuquinumabe alta dose	secuquinumabe baixa dose	secuquinumabe alta dose
Número de pacientes	42	42	42	42
N resposta PASI 75 (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	40 (95,2%)	40 (95,2%)
N resposta IGA mod 2011 ‘limpo ou ‘quase limpo’ (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	37 (88,1%)	39 (92,9%)
N resposta PASI 90 (%)	29 (69,0%)	32 (76,2%)	37 (88,1%)	37 (88,1%)
N resposta PASI 100 (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	28 (66,7%)	28 (66,7%)

* imputação não respondente foi usada para lidar com valores ausentes

No grupo de dose baixa, 50% e 70,7% dos pacientes alcançaram uma pontuação CDLQI 0 ou 1 nas semanas 12 e 24, respectivamente. No grupo de dose alta, 61,9% e 60,5% alcançaram uma pontuação CDLQI 0 ou 1 nas semanas 12 e 24, respectivamente.

Artrite psoriásica (AP)⁶

Nos estudos clínicos, os pacientes adultos com artrite psoriásica ativa tratados com Cosentyx® apresentaram melhora nos sinais e sintomas da doença, na função física e na qualidade de vida. A inibição da progressão radiográfica (dano estrutural) nos pacientes com AP foi demonstrada no estudo clínico AP1 (FUTURE 1) com doses iniciais intravenosas de Cosentyx® na fase de indução.

A eficácia e segurança de Cosentyx® em AP foram avaliadas em 1.999 pacientes, de três estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Os pacientes apresentavam AP ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações dolorosas), apesar da terapia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), corticosteroides ou medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Os pacientes nesses estudos tinham diagnóstico de AP há pelo menos cinco anos. A maioria dos pacientes também apresentava lesões de psoríase cutânea ativa ou histórico de psoríase. Mais de 61% e 42% dos pacientes com AP apresentavam, respectivamente, entesite ou dactilite no momento inicial do estudo.

A eficácia e a segurança de Cosentyx® 75 mg, 150 mg e/ou 300 mg foram comparadas ao placebo com doses de indução intravenosa (i.v.) ou subcutânea (s.c.). No estudo de artrite psoriásica 1 (estudo AP1), no estudo de artrite psoriásica 2 (estudo AP2) e no estudo de artrite psoriásica 3 (AP3), 29%, 35% e 30% dos pacientes, respectivamente, foram tratados previamente com um agente anti-TNF-alfa (pacientes anti-TNF-alfa-IR) e interromperam o uso do agente anti-TNF-alfa por falta de eficácia ou intolerância.

O estudo AP1 (FUTURE 1) avaliou 606 pacientes, dos quais 60,7% receberam metotrexato (MTX) concomitantemente. Pacientes com todos os subtipos de AP foram recrutados, incluindo artrite poliarticular sem evidências de nódulos reumatóides (76,7%), espondilite com artrite periférica (18,5%), artrite periférica assimétrica (60,2%), acometimento predominante das interfalangeanas distais (59,6%) e artrite mutilante (7,9%). Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam a dose de 10 mg/kg i.v. nas semanas 0, 2 e 4, seguido de doses mensais de 75 mg s.c. (grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 75 mg s.c.) ou 150 mg s.c. (grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 150 mg s.c.), a partir da semana 8. Na semana 16, os pacientes que foram randomizados para os grupos tratados com Cosentyx® foram caracterizados como respondedores, ou não-respondedores e continuaram com o mesmo tratamento. Os pacientes randomizados para receber placebo que não responderam na semana 16, passaram a receber Cosentyx® (75 mg ou 150 mg, s.c.) em doses mensais, a partir da semana 16. Os pacientes randomizados para receber placebo que responderam na semana 16, passaram a receber Cosentyx® (75 mg ou 150 mg, s.c.) mensalmente, a partir da semana 24. O desfecho primário foi a resposta clínica pelo American College of Rheumatology (ACR) 20 na semana 24.

O estudo AP2 (FUTURE 2) avaliou 397 pacientes, dos quais 46,6% receberam metotrexato concomitantemente. Pacientes com todos os subtipos de AP foram recrutados, incluindo artrite poliarticular sem evidência de nódulos reumatoides (85,9%), espondilite com artrite periférica (21,7%), artrite periférica assimétrica (64,0%), acometimento predominante das interfalangeanas distais (57,9%) e artrite mutilante (6,3%). Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg s.c. nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose, mensalmente. Na semana 16, os pacientes que foram randomizados para os grupos tratados com Cosentyx® foram caracterizados como respondedores, ou não-respondedores e continuaram com o mesmo tratamento. Os pacientes randomizados para receber placebo que não responderam na semana 16 passaram a receber Cosentyx® (150 mg ou 300 mg, s.c.) mensalmente, a partir da semana 16. Os pacientes randomizados para receber placebo que responderam na semana 16 passaram a receber Cosentyx® (150 mg ou 300 mg, s.c.) mensalmente, a partir da semana 24. O desfecho primário foi a resposta ACR20 na semana 24.

O estudo AP3 (FUTURE 5) avaliou 996 pacientes, dos quais 50,1% tiveram tratamento MTX concomitante. Pacientes com todos os subtipos de AP foram recrutados incluindo artrite poliarticular sem evidência de nódulos reumatoides (78,7%), espondilite com artrite periférica (19,8%), artrite periférica assimétrica (65%), acometimento predominante das interfalangeanas distais (56,7%) e artrite mutilante (6,8%). Os pacientes randomizados receberam Cosentyx® 150 mg, 300 mg ou placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido da mesma dose mensalmente, ou Cosentyx® 150 mg solução injetável mensalmente (sem as doses de indução). Na semana 16, os pacientes que foram randomizados para os grupos tratados com Cosentyx® foram caracterizados como respondedores, ou não-respondedores e continuaram com o mesmo tratamento. Já os pacientes tratados com placebo, que foram classificados como não-respondedores na semana 16 foram re-aleatorizados para receber Cosentyx® (150mg ou 300 mg) à semana 16, seguido da mesma dose mensalmente. Na semana 24, os pacientes tratados com placebo, que foram classificados como respondedores na semana 16 foram re-aleatorizados para receber Cosentyx® (150mg ou 300 mg) à semana 24, seguido da mesma dose mensalmente. O objetivo primário foi demonstrar que a eficácia do Cosentyx® 150 mg SC (com ou sem regime de indução), ou 300 mg sc com regime indução, na 16ª semana foi superior ao placebo, com base na proporção de pacientes com AP ativa que atingiram a resposta ACR20, com o desfecho secundário chave de alteração da linha de base na pontuação total Sharp (mTSS) modificada na semana 24.

Resposta clínica

- Sinais e Sintomas

Os pacientes do grupo Cosentyx® apresentaram melhora significativa nas medidas de atividade da doença em comparação com o grupo placebo, nas semanas 16, 24 e 52. Estas medidas incluíram a resposta ACR20, ACR50, ACR70, resposta Índice de Área e Gravidade da Psoríase, PASI 75, PASI 90, Escore de Atividade da Doença de 28 articulações pela Proteína C reativa (DAS28-PCR), *Short Form Health Survey - Physical Component Summary* (SF36 - PCS), *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI), todas comparadas ao placebo nas semanas 16, 24 e 52 (vide Tabela 7).

Tabela 7 - Resposta Clínica nos estudos AP2 e AP3, na semana 16, semana 24 e semana 52

	AP2			AP3		
	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
Número de pacientes randomizados	98	100	100	332	220	222
Resposta ACR 20 n (%)						
Semana 16	18 (18.4%)	60 (60.0%***)	57 (57.0%***)	91 [◇] (27.4%)	122 [◇] (55.5%***)	139 [◇] (62.6%***)
Semana 24	15 [◇] (15.3%)	51 [◇] (51.0%***)	54 [◇] (54.0%***)	78 (23.5%)	117 (53.2%***)	141 (63.5%***)
Semana 52	-	64 (64.0%)	64 (64.0%)	NA	NA	NA
Resposta ACR 50 n (%)						
Semana 16	6 (6.1%)	37 (37.0%***)	35 (35.0%***)	27 (8.1%)	79 (35.9%***)	88 (39.6%***)
Semana 24	7 (7.1%)	35 (35.0%***)	35 (35.0%***)	29 (8.7%)	86 (39.1%***)	97 (43.7%***)
Semana 52	-	39 (39.0%)	44 (44.0%)	NA	NA	NA
Resposta ACR 70 n (%)						
Semana 16	2	17	15	14	40	45

	(2.0%)	(17.0%**)	(15.0%**)	(4.2%)	(18.2%***)	(20.3%***)
Semana 24	1 (1.0%)	21 (21.0%**)	20 (20.0%**)	13 (3.9%)	53 (24.1%***)	57 (25.7%***)
Semana 52	-	20 (20.0%)	24 (24.0%)	NA	NA	NA
DAS28-CRP						
Semana 16	-0.50	-1.45***	-1.51***	-0.63	-1.29***	-1.49***
Semana 24	-0.96	-1.58***	-1.61***	-0.84	-1.57***	-1.68***
Semana 52	-	-1.69	-1.78	NA	NA	NA
Número de pacientes com psoríase cutânea acometendo $\geq$ 3% do BSA no período basal	43 (43.9%)	58 (58.0%)	41 (41.0%)	162 (48.8%)	125 (56.8%)	110 (49.5%)
Resposta PASI 75 n (%)						
Semana 16	3 (7.0%)	33 (56.9%***)	27 (65.9%***)	20 (12.3%)	75 (60.0%***)	77 (70.0%***)
Semana 24	7 (16.3%)	28 (48.3%***)	26 (63.4%***)	29 (17.9%)	80 (64.0%***)	78 (70.9%***)
Semana 52	-	33 (56.9%)	30 (73.2%)	NA	NA	NA
Resposta PASI 90 n (%)						
Semana 16	3 (7.0%)	22 (37.9%***)	18 (43.9%***)	15 (9.3%)	46 (36.8%***)	59 (53.6%***)
Semana 24	4 (9.3%)	19 (32.8%**)	20 (48.8%***)	19 (11.7%)	51 (40.8%***)	60 (54.5%***)
Semana 52	-	25 (43.1%)	23 (56.1%)	NA	NA	NA
Resolução da Dactilite n (%) †						
Semana 16	10 (37%)	21 (65.6%*)	26 (56.5%)	40 (32.3%)	46 (57.5%***)	54 (65.9%***)
Semana 24	4 (14.8%)	16 (50.0%**)	26 (56.5%**)	42 (33.9%)	51 (63.8%***)	52 (63.4%***)
Semana 52	-	21 (65.6%)	32 (69.6%)	NA	NA	NA
Resolução da Entesite n (%) ‡						
Semana 16	17 (26.2%)	32 (50.0%**)	32 (57.1%***)	68 (35.4%)	77 (54.6%***)	78 (55.7%***)
Semana 24	14 (21.5%)	27 (42.2%*)	27 (48.2%**)	66 (34.4%)	77 (54.6%***)	86 (61.4%***)
Semana 52	-	31 (48.4%)	30 (53.6%)	NA	NA	NA

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001; versus placebo

Valores p não ajustados.

Utilizados *non-responder imputation* para a falta de desfechos binários.

NA: Not Available (Não Disponível); ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DAS: Disease Activity Score; BSA: Body Surface Area (Área de superfície corporal).

‡Primary Endpoint (Desfecho Primário)

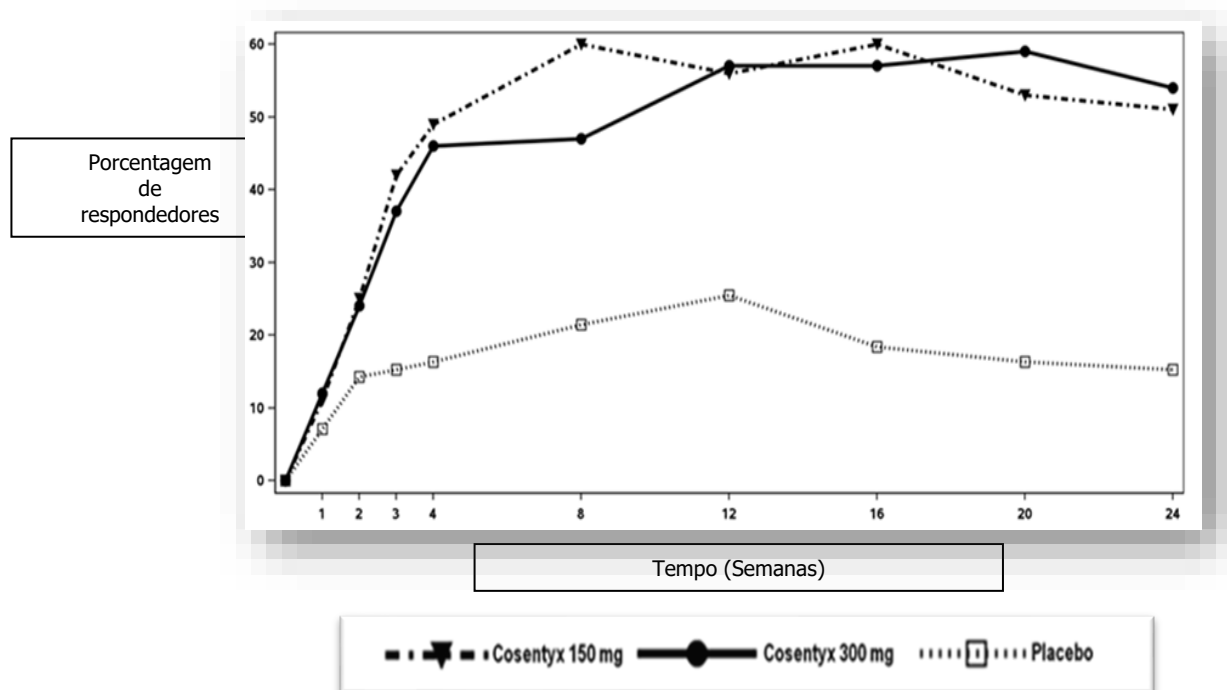
¹Cosentyx 150 mg ou 300 mg s.c. nas semanas 0, 1, 2, 3, e 4 seguido da mesma dose, mensalmente.

† Em paciente com dactilite no início do estudo (n=27, 32, 46 respectivamente para AP2 e n=124, 80, 82 respectivamente para AP3)

‡ Em pacientes com entesite no início do estudo (n=65, 64, 56 respectivamente para AP2 e n=192, 141, 140, respectivamente para AP3)

O início de ação de Cosentyx® ocorreu na semana 2. A diferença estatisticamente significativa na resposta ACR20 *versus* o placebo foi alcançada na semana 3. Em AP2 as respostas de eficácia foram mantidas até a semana 104. A percentagem de pacientes que atingiu resposta ACR20 por visita é mostrada na Figura 3.

Figura 3 - Resposta ACR20 no estudo AP2 ao longo do tempo até a semana 24.



Foram observadas respostas semelhantes ao desfecho primário para os principais desfechos secundários em pacientes com AP, independentemente se eles estavam ou não em tratamento concomitante com metotrexato. Embora os objetivos primários e secundários fossem relacionados à comparação entre as posologias de Cosentyx® com o placebo, a comparação entre as diferentes doses de Cosentyx® fizeram parte dos objetivos exploratórios do estudo.

Tanto os pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF-alfa (anti-TNF-alfa-naïve) quanto os anti-TNF-alfa-IR que foram tratados com Cosentyx®, obtiveram respostas ACR20 significativamente maiores em comparação ao placebo nas semanas 16 e 24. Os pacientes anti-TNF-alfa-naïve apresentaram percentuais de resposta ACR20 ligeiramente superiores (anti-TNF-alfa-naïve: 64% e 58% para 150 mg e 300 mg, respectivamente, em comparação a 15,9% no grupo placebo; anti-TNF-alfa-IR: 30% e 46% para 150 mg e 300 mg, respectivamente, em comparação a 14,3% do grupo placebo). Em pacientes anti-TNF-alfa-IR, o grupo tratado com Cosentyx® 300 mg apresentou resposta ACR20 superior ao grupo placebo ($p < 0,05$) e demonstrou benefícios clinicamente relevantes em relação aos pacientes tratados com 150 mg nos diversos desfechos secundários. Foi observada melhora na resposta PASI75 independentemente do uso prévio de anti-TNF-alfa.

Em AP2, a proporção de pacientes que atingiu o Critérios de Resposta da Artrite Psoriásica (*Psoriatic Arthritis Response Criteria* -PsARC) foi maior naqueles tratados com Cosentyx® (59,0% e 61,0% para 150 mg e 300 mg, respectivamente) em comparação ao grupo placebo (26,5%) na semana 24.

Nas semanas 16 e 24, foi observada melhora nos parâmetros de atividade periférica da artrite psoriásica (por exemplo, número de articulações dolorosas, dactilite, entesite e o índice modificado de gravidade da unha na psoríase (mNAPSI)) em pacientes tratados com Cosentyx® (valor-p nominal $p < 0,01$).

Os resultados dos componentes do critério de resposta do ACR são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 - Mudança média em relação ao *baseline* em componentes do critério ACR para o estudo AP2 na semana 24.

	Placebo (N=98)	150 mg (N=100)	300 mg (N=100)
Nº. articulações edemaciadas			
Início	12,1	11,9	11,2
Alteração média na semana 24	-5,14	-6,32	-7,28 *
Nº. de articulações dolorosas			
Início	23,4	24,1	20,2
Alteração média na semana 24	-4,28	-11,42 ***	-10,84 **
Avaliação da dor pelo paciente			
Início	55,4	58,9	57,7

Alteração média na semana 24	-11,71	-23,39 **	-22,35 **
Avaliação global do paciente			
Início	57,6	62,0	60,7
Alteração média na semana 24	-10,14	-25,78 ***	-26,70 ***
Avaliação global do médico			
Início	55,0	56,7	55,0
Alteração média na semana 24	-25,23	-32,97 *	-38,52 ***
Índice de Incapacidade (HAQ)			
Início	1,1684	1,2200	1,2828
Alteração média na semana 24	-0,31	-0,48 *	-0,56 **
PCR (mg/dL) ^a			
Início	7,71	14,15	10,69
Alteração média na semana 24	-0,75	-0,55 *	-0,55 *

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001; valores de p baseados no nominal, mas não ajustados

^aPCR: Proteína C reativa

No estudo AP1, os pacientes tratados com Cosentyx[®] demonstraram melhora significativa nos sinais e sintomas da AP na semana 24 com magnitude similar de resposta ao estudo AP2. A eficácia foi mantida até a semana 104.

- Resposta na inibição da progressão radiográfica

No estudo AP3, o dano estrutural foi avaliado radiograficamente e expresso pelo Escore Total de Sharp modificado (*modified Total Sharp Score* - mTSS) e seus componentes, o Escore de Erosão (*Erosion Score* - ES) e o Escore de Estreitamento do Espaço Articular (*Joint Space Narrowing score* - JSN). As radiografias das mãos, punhos e pés foram obtidas no início da semana 16 e/ou semana 24 e foram marcadas de forma independente por pelo menos dois leitores cegos para o grupo de tratamento e número de visitas.

Tabela 9 - Alteração no Escore Total de Sharp modificado nos estudos AP3 e AP1

	AP3			AP1	
	Placebo n=296	150 mg¹ n=213	300 mg¹ n=217	Placebo n= 179	150 mg² n= 185
Escore Total					
Início	15.0	13.6	12.9	28.4	22.3
(SD)	(38.2)	(25.9)	(23.7)	(63.5)	(48.0)
Alteração média na semana 24	0.5	0.17*	0.08*	0.57	0.13*
Escore de Erosão					
Início	8.91	7.74	7.39	16.29	12.44
(SD)	(22.0)	(13.9)	(13.8)	(37.4)	(27.39)
Alteração média na semana 24	0.34	0.12*	0.05*	0.35	0.04*
Escore de Estreitamento do Espaço Articular					
Início	6.05	5.85	5.46	12.16	9.82
(SD)	(16.6)	(13.3)	(10.7)	(26.66)	(21.29)
Alteração média na semana 24	0.15	0.05	0.03	0.23	0.10

* $p < 0.05$, valores de p baseados no nominal, mas não ajustados

¹ Cosentyx® 150 mg ou 300 mg s.c. nas semanas 0, 1, 2, 3, e 4 seguida pela mesma dose mensal.

² 10 mg/kg nas semanas 0, 2 e 4 seguida das doses 75 mg ou 150 mg

O tratamento com Cosentyx® 150 mg e 300 mg inibiu significativamente a taxa de progressão das lesões articulares periféricas quando comparado ao placebo, conforme medido pela alteração do mTSS em relação a semana 24 (vide Tabela 9).

A percentagem de pacientes sem progressão radiográfica (definida como a mudança no mTSS $\leq 0,5$ em relação ao basal) desde a randomização até a semana 24 foi de 79,8%, 88,0% e 73,6% para Cosentyx® 150 mg, 300 mg e placebo, respectivamente. O efeito da inibição do dano estrutural foi observado independentemente do uso concomitante de MTX ou TNF.

O dano estrutural também foi avaliado no estudo AP1. As radiografias das mãos, punhos e pés foram obtidas no início do estudo e na semana 24 (durante o período duplo-cego quando os pacientes utilizaram Cosentyx® ou placebo) e na semana 52, quando todos os pacientes estavam com Cosentyx® na fase aberta do estudo.

Até a semana 24, o tratamento com Cosentyx® 150 mg inibiu significativamente a taxa de progressão das lesões articulares periféricas quando comparado ao placebo, conforme medido pela alteração do mTSS (Tabela 9). A inibição do dano estrutural foi mantida com o tratamento com Cosentyx® até a semana 52.

No estudo AP1, a inibição da progressão radiográfica foi observada tanto em pacientes anti-TNF-alfa-naïve quanto em anti-TNF-alfa- IR. Efeito semelhante de inibição do dano estrutural foi observado independentemente da utilização concomitante de metotrexato. A inibição do dano estrutural foi mantida com o tratamento com Cosentyx® até a semana 104. Os pacientes tratados com placebo que mudaram para Cosentyx® 75 mg ou 150 mg a cada quatro semanas, a partir das semanas 16 ou 24, demonstraram inibição da progressão radiográfica até a semana 52 (alteração em mTSS -0,03).

A percentagem de pacientes sem progressão radiográfica (definida como a mudança no mTSS $\leq 0,5$ em relação ao basal) desde a randomização até a semana 24, 82,3% no grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 150 mg s.c. e 75,7% no grupo placebo. A percentagem de pacientes sem progressão radiográfica, desde a semana 24 até a semana 52, para o mesmo regime descrito acima, foi 85,7% e 86,8%, respectivamente.

Manifestação axial em Artrite Psoriásica (AP)

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (MAXIMISE) avaliou a eficácia de Cosentyx® em 485 pacientes com artrite psoriásica (AP) com manifestação axial sem tratamento prévio com produto biológico (*naive*) e que apresentaram resposta inadequada ao tratamento com AINEs. O endpoint primário avaliado foi a melhora de, pelo menos, 20% nos critérios da *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS 20) na Semana 12. O tratamento com Cosentyx® 150 mg e 300 mg comparado ao placebo resultou em uma melhora significativa dos sinais e sintomas (incluindo maiores diminuições na dor na coluna desde o início), atividade de doença e melhora na função física (vide Tabela 10).

Tabela 10 Resposta clínica no estudo MAXIMISE na Semana 12

	Placebo (n=164)	150 mg (n=157)	300 mg (n=164)
Resposta ASAS 20, em %	31.2	66.3*	62.9*
Resposta ASAS 40, em %	12.2	39.5*	43.6*
BASDAI 50, em %	9.8	32.7*	37.4*
Dor nas costas, VAS	-13.6	-28.5*	-26.5*
Função física, HAQDI	-0.155	-0.330**	-0.389*

* $p < 0.0001$; ** $p < 0.0005$; vs. placebo

ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria*;

BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*;

VAS: *Visual Analog Scale*;

HAQDI: *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*

A melhora nos critérios ASAS 20 e ASAS 40 para ambas as doses de secuquinumabe foi observada na Semana 4 e sustentada até a Semana 52.

- Função física e qualidade de vida relacionada à saúde

Nos estudos AP2 e AP3, pacientes tratados com Cosentyx® 150 mg e 300 mg apresentaram melhora na função física em comparação aos pacientes tratados com placebo, avaliada pelo HAQ-DI na semana 24 e 16, respectivamente. A proporção de pacientes com 150 mg ou 300 mg que alcançou uma diferença mínima clinicamente importante (MCID) $\geq 0,3$ de melhora na pontuação HAQ-DI a partir do basal foi maior quando comparado ao placebo na semana 16 (AP3: 54,8%, 62,3% versus 35,6%; $p < 0,0001$) e semana 24 (AP2: 46,0%, 49,0% versus 16,3%, $p < 0,0001$) e a resposta em AP2 foi mantida até a semana 104. Melhoras na pontuação HAQ-DI foram observadas independentemente uso anterior de anti-TNF-alfa.

Foram observadas taxas superiores de melhora nas pontuações DLQI nos grupos Cosentyx® em comparação ao placebo na semana 24 ($p < 0,01$). Houve também taxas superiores de melhora na *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-Fatigue) nos grupos de Cosentyx® 150 e 300 mg, quando comparados ao placebo na semana 24 ($p < 0,01$), e essas melhoras foram mantidas até a semana 104 em AP2. Pacientes tratados com Cosentyx® relataram melhoras significativas na qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medidas pelo SF-36 PCS (*Short Form (36) Health Survey Physical Component Summary*) ($p < 0,001$). Foram observadas também melhoras para o EQ-5D. Além disso, foram observadas melhoras na qualidade de vida (PsAQoL $p < 0,01$) e na produtividade no trabalho e ambiente doméstico relacionada à artrite psoriásica, conforme relatado pela Pesquisa de Produtividade no Trabalho (*Work Productivity and Activity Impairment-General Health questionnaire - WPAI-GH*), em comparação com placebo na semana 24.

No estudo AP1, os pacientes tratados com Cosentyx® apresentaram melhora estatisticamente significativa na função física, avaliada pelo HAQ-DI, e no SF-36 PCS, na semana 24. Foram observadas no Componente Mental SF-36, FACIT-F, PsAQoL e WPAI-GH. A eficácia foi sustentada até a semana 52.

Espondiloartrite axial (EpA axial) com ou sem dano radiográfico⁷

Espondilite anquilosante (EA) / Espondiloartrite axial (EpA axial) com dano radiográfico

A eficácia e segurança de Cosentyx® em espondilite anquilosante (EA) foram avaliadas em 816 pacientes, em três estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Os pacientes apresentavam EA ativa com Índice de atividade de doença de espondilite anquilosante de Bath (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

(BASDAI) ≥ 4 apesar da terapia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), corticosteroides ou fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Os pacientes nos estudos EA1 e EA2 apresentavam tempo mediano desde o diagnóstico de EA de 2,7 a 5,8 anos.

A eficácia e a segurança de Cosentyx® 75 mg, 150 mg e 300 mg foram avaliadas *versus* placebo, tanto com regime de indução i.v. quanto s.c.. No estudo de Espondilite Anquilosante 1 (estudo EA1), no estudo de Espondilite Anquilosante 2 (estudo EA2) e no estudo de Espondilite Anquilosante 3 (estudo EA3), 27,0%, 38,8% e 23,5% dos pacientes foram tratados previamente com um agente anti-TNF-alfa e interromperam o agente anti-TNF-alfa por falta de eficácia ou intolerância, respectivamente.

No estudo EA1 (MEASURE 1) foram avaliados 371 pacientes, dos quais 14,8% e 33,4% utilizavam concomitantemente metotrexato ou sulfassalazina, respectivamente. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam 10 mg/kg i.v., nas semanas 0, 2 e 4, seguido de doses mensais de 75 mg s.c. (grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 75 mg s.c.) ou 150 mg s.c. (grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 150 mg s.c.). Os pacientes randomizados para receber placebo que não responderam até a semana 16, passaram a receber doses mensais de Cosentyx® (75 mg s.c. ou 150 mg s.c.), iniciando-se na semana 16. Os pacientes randomizados para receber placebo, que tiveram resposta até a semana 16 passaram a receber doses mensais de Cosentyx® (75 mg s.c. ou 150 mg s.c.) a partir da semana 24. O desfecho primário foi pelo menos 20% de melhora nos critérios da *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS20) na semana 16.

O estudo EA2 (MEASURE 2) avaliou 219 pacientes, dos quais 11,9% e 14,2% utilizavam concomitantemente metotrexato ou sulfassalazina, respectivamente. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam 75 mg s.c. ou 150 mg s.c. nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida pela mesma dose, mensalmente. Na semana 16, os pacientes do grupo placebo foram randomizados para receber Cosentyx® 75 mg s.c. ou 150 mg s.c., em doses mensais. O desfecho primário foi a resposta ASAS 20 na semana 16.

O estudo EA3 (MEASURE 3) avaliou 226 pacientes, dos quais 13,3% e 23,5% utilizavam concomitantemente metotrexato ou sulfassalazina, respectivamente. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam 10 mg/kg i.v.; nas semanas 0, 2 e 4, seguido de doses mensais de 150 mg ou 300 mg s.c. Os pacientes randomizados no início do estudo para receber placebo, na semana 16, foram re-randomizados para receber doses mensais de Cosentyx® (150 mg s.c. ou 300 mg s.c.). O desfecho primário foi a resposta ASAS 20 na semana 16. Os pacientes tiveram tratamento duplo-cego até a semana 52, e o estudo continuou até a semana 156.

Resposta clínica

- Sinais e Sintomas

No estudo EA2, o tratamento com Cosentyx® 150 mg resultou em melhora superior dos parâmetros: ASAS20, ASAS40, proteína C reativa de alta sensibilidade (hsPCR), ASAS 5/6 e escore BASDAI em comparação com placebo na semana 16 (vide Tabela 11).

Tabela 11 Resposta Clínica no estudo EA2 na semana 16

Desfecho	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Resposta ASAS20, em %	28,4	41,1	61,1***
Resposta ASAS40, em %	10,8	26,0	36,1***
hsPCR, (relação pós-BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS5/6, em %	8,1	34,2	43,1***
BASDAI, alteração média dos mínimos quadrados a partir da linha de base	-0,85	-1,92	-2,19***
Remissão parcial ASAS, em %	4,1	15,1	13,9
BASDAI50, em %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-PCR melhora maior	4,1	15,1*	25,0***

*p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001 vs placebo

Valores-p ajustados para a multiplicidade de testes baseado na hierarquia pré-definida, exceto o BASDAI50 e ASDAS-PCR

Utilizado *non-responder imputation* para a falta de dados do desfecho binário

ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; hsCRP: Proteína C reativa de alta sensibilidade; ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BSL: *baseline* (início do estudo);

Os resultados dos principais componentes dos critérios de resposta ASAS20 são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 Principais componentes dos critérios de resposta ASAS20 no início e na semana de 16 do estudo EA2

	Placebo (N = 74)		75 mg (N = 73)		150 mg (N = 72)	
	Início	Semana 16	Início	Semana 16	Início	Semana 16
Critério de resposta ASAS20						
-Avaliação Global do Paciente (0-10)	7,0	5,5	6,5	4,5	6,7	3,8
-Avaliação total de dor na coluna (0-10)	6,9	5,7	6,5	4,6	6,6	3,7
-BASFI (0-10)	6,1	5,3	6,0	4,1	6,2	3,8
-Inflamação (0-10)	6,5	5,7	6,9	4,4	6,5	4,0

No estudo EA2, o início de ação de Cosentyx® 150 mg ocorreu na semana 1 para ASAS20 (superior ao placebo). O percentual de pacientes com resposta ASAS20 por visita é apresentada na Figura 4.

Figura 4 Respostas ASAS20 no estudo EA2 ao longo do tempo até a semana 16

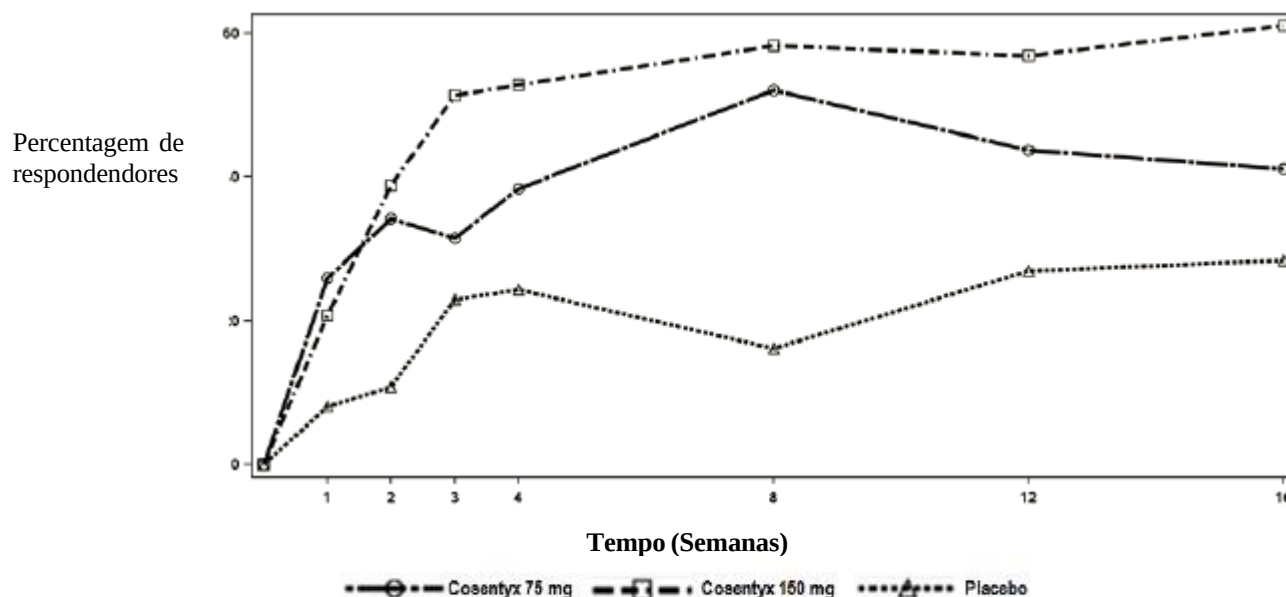
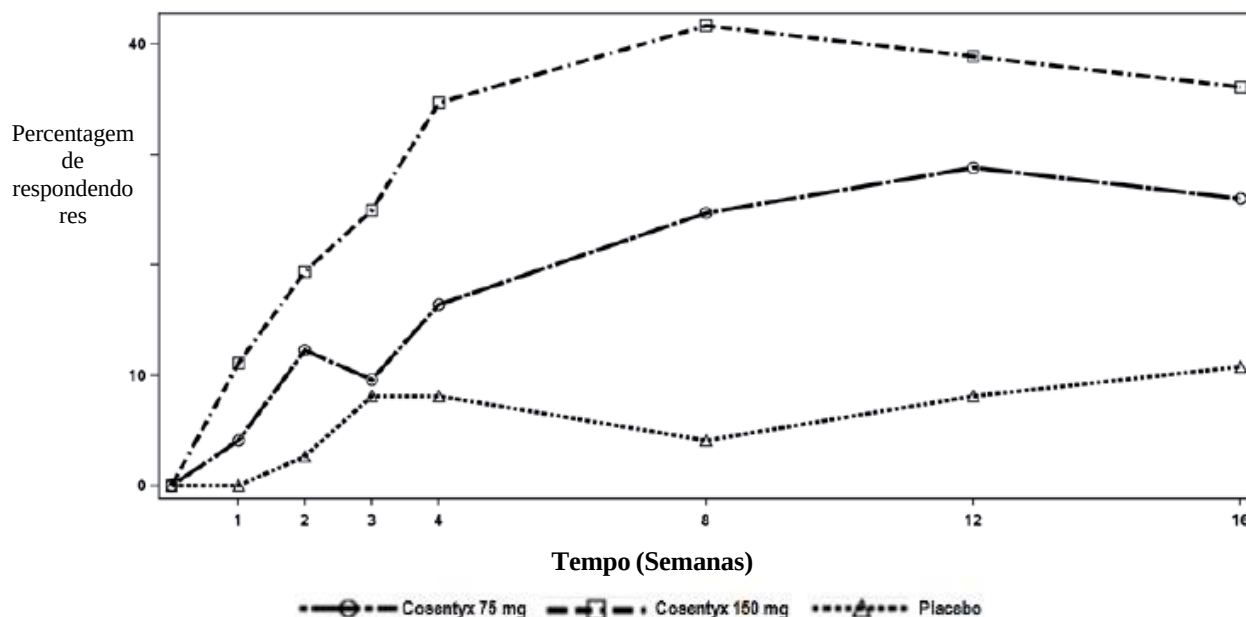


Figura 5 Respostas ASAS40 no estudo EA2 ao longo do tempo até a semana 16



Na semana 16, a resposta ASAS20 no grupo Cosentyx®150 mg foi superior ao grupo placebo tanto em pacientes que não usaram tratamento anti-TNF-alfa prévio (anti-TNF-alfa-naïve) (68,2% versus 31,1%; $p < 0,05$) quanto nos pacientes anti-TNF-alfa-IR (50,0% versus 24,1%; $p < 0,05$).

Os pacientes tratados com Cosentyx® 150 mg no estudo EA2 e os pacientes nos estudos EA1 e EA2, demonstraram melhora significativa dos sinais e sintomas na semana 16, com magnitude comparável de resposta e com eficácia mantidas até a semana 52. A magnitude da resposta (diferença de tratamento versus placebo) dos sinais e sintomas na semana 16 foi similar em pacientes anti-TNF-alfa-naïve e em pacientes anti-TNF-alfa-IR em ambos os estudos, com taxas de resposta absolutas mais elevadas em pacientes anti-TNF-alfa-naïve. A eficácia nos pacientes anti-TNF-alfa-naïve e anti-TNF-alfa-IR foi mantida até a semana 52, em ambos os estudos.

No estudo EA3, pacientes tratados com Cosentyx® (150 mg e 300 mg) demonstraram melhora significativa dos sinais e sintomas, e apresentaram respostas de eficácia comparáveis, independentemente da dose, sendo superiores ao placebo na semana 16, para o desfecho primário (ASAS 20). De modo geral, as taxas de resposta de eficácia para o grupo de 300 mg foram consistentemente maiores em comparação com o grupo de 150 mg para os desfechos secundários. Durante o período cego, as respostas ASAS 20 e ASAS 40 foram de 69,7% e 47,6% para 150 mg e 74,3% e 57,4% para 300 mg na Semana 52, respectivamente. As respostas ASAS 20 e ASAS 40 foram mantidas até a semana 156 (69,5% e 47,6% para 150 mg versus 74,8% e 55,6% para 300 mg). As respostas de remissão parcial ASAS (ASAS PR) foram 9,5% e 21,1% para 150 mg e 300 mg, respectivamente, comparadas com 1,3% para placebo na semana 16. As respostas ASAS PR foram de 18,1% e 24,3% para 150 mg e 300 mg Semana 52, respectivamente. Essas respostas foram mantidas até a semana 156 (15,1% para 150 mg e 27,2% para 300 mg).

- Mobilidade da coluna vertebral

A mobilidade da coluna vertebral foi avaliada pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Metrologic Index* (BASMI) até a semana 52. Nos pacientes do estudo EA2 tratados com Cosentyx® 150 mg e nos pacientes do estudo EA1 tratados com Cosentyx® 75 mg e 150 mg, foram demonstradas melhoras numericamente maiores em cada componente BASMI quando

comparados aos pacientes tratados com placebo, nas semanas 4, 8, 12 e 16 (exceto para flexão lombar lateral em pacientes do grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 75 mg s.c., nas semanas 4, 8 e 12).

- Função física e qualidade de vida relacionada à saúde

No estudo EA2, na semana 16, os pacientes tratados com Cosentyx® 150 mg apresentaram melhora da função física avaliada pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) em comparação aos pacientes tratados com placebo (-2,15 versus -0,68, respectivamente; $p < 0,0001$) e na dor avaliada pela escala de dor total e de dor noturna nas costas (*Total and Nocturnal Back Pain scale*) em comparação aos pacientes tratados com placebo (-29,64 versus -9,64, respectivamente $p < 0,0001$). Em comparação aos pacientes tratados com placebo, na semana 16, os pacientes tratados com Cosentyx® relataram melhora do cansaço (fadiga) avaliado pela *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-Fatigue), pela melhora da qualidade de vida relacionada à saúde (ASQoL) (alteração média dos mínimos quadrados: -4,00 versus -1,37, $p < 0,001$) e melhora pelo SF-36 *Physical Component Summary* (PCS) (alteração média dos mínimos quadrados: 6,06 versus 1,92, $p < 0,001$). Os pacientes tratados com Cosentyx® 150mg também tiveram melhoras numericamente maiores do que os pacientes tratados com placebo para três dos quatro resultados WPAI-GH (*Work Productivity and Activity Impairment-General Health*) na semana 16. Estas respostas foram sustentadas até a semana 52. No estudo EA1, os pacientes tratados com Cosentyx® tiveram melhora em comparação aos pacientes tratados com placebo na função física avaliados por BASFI, na escala de dor nas costas total e noturna, no FACIT-Fatigue, no ASQoL, no EQ-5D e no SF-36 PCS, na semana 16. Observou-se aumento numericamente maior na produtividade do trabalho, medido por WPAI-GH, na semana 16 (testes de significância não foram realizados). Estas melhoras na função física foram sustentadas até a semana 52.

- Inibição da inflamação na ressonância magnética (RM)

Em um subestudo de imagem que incluiu 105 pacientes anti-TNF-alfa-naive do estudo EA1, os sinais de inflamação foram avaliados por ressonância magnética no início do estudo e na semana 16 e foram apresentados como alteração em relação ao início do estudo na pontuação *Berlin SI-joint edema score* para as articulações sacroilíacas e alterações em relação ao início do estudo na pontuação ASspMRI-a e *Berlin spine score* para a coluna vertebral. A inibição de sinais inflamatórios tanto nas articulações sacroilíacas quanto na coluna vertebral foi observada nos pacientes tratados com secuquinumabe.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (EpAax-nr) / Espondiloartrite axial sem danos radiográficos

A eficácia e segurança de Cosentyx® em Espondiloartrite axial não radiográfica (EpAax-nr) foram avaliadas em 555 pacientes em um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com espondiloartrite axial não-radiográfica (EpAax-nr) que cumpriam com os critérios de classificação de Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite (ASAS) para espondiloartrite axial (axSpA) sem evidência radiográfica de alterações nas articulações sacroilíacas que atendessem aos critérios de Nova York para espondilite anquilosante (EA). Os pacientes apresentavam a doença ativa com Índice de atividade de doença de espondilite anquilosante de Bath (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)) ≥ 4 , uma Escala Visual Analógica (EVA) com um total de dor nas costas ≥ 40 (em uma escala de 0-100 mm), apesar da terapia atual ou anterior com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e nível elevado da proteína C-reativa (PCR) e/ou evidência de sacroilite na ressonância magnética (RM). Os pacientes participantes deste estudo apresentavam um diagnóstico de EpAax-nr, em média de 2,1 a 3,0 anos e 54% dos participantes eram do sexo feminino.

No estudo EpAax-nr 1, 57,6% dos pacientes apresentavam nível elevado da PCR, 72,2% apresentavam evidência de sacroilite em RM e 29,9% tiveram ambos, (aumento nível elevado da PCR e evidência de sacroilite em RM). Adicionalmente, 9,7% dos pacientes foram tratados previamente com agente anti-TNF -alfa e descontinuaram esse tratamento por perda de eficácia ou intolerância (pacientes anti-TNF -alfa-IR).

No estudo EpAax-nr 1 (PREVENT) foram avaliados 555 pacientes, dos quais 9,9% e 14,8% utilizavam concomitantemente metotrexato ou sulfassalazina, respectivamente. No período duplo-cego, os pacientes receberam placebo ou Cosentyx® por 52 semanas. Pacientes randomizados para Cosentyx® receberam 150 mg s.c., nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 (dose de indução) seguido de doses mensais ou uma injeção mensal de Cosentyx® 150mg s.c. O desfecho primário foi pelo menos 40% de melhora nos critérios da *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS40) na semana 16, em pacientes anti-TNF-alfa-naive.

Resposta clínica

- Sinais e Sintomas

No estudo EpAax-nr 1, o tratamento com Cosentyx® 150 mg resultou em melhora significativa nas medidas de atividade da doença em comparação com o grupo placebo, na semana 16. Estas medidas incluíram a resposta ASAS40, ASAS5/6, pontuações de BASDAI, BASDAI 50, PCR de alta sensibilidade (hsPCR), ASAS20 e resposta de remissão parcial de ASAS, todas comparadas ao placebo na semana 16 (vide Tabela 13). As respostas foram mantidas até a semana 52.

Tabela 13 – Resposta Clínica no estudo EpAax-nr 1, na semana 16

Desfecho (valor-p vs placebo)	Placebo	150mg ¹
Número de pacientes anti-TNF-naïve randomizados	171	164
Resposta ASAS40, em %	29,2%	41,5%*
Número total de pacientes randomizados	186	185
Resposta ASAS40, em %	28,0%	40,0%*
ASAS5/6, em %	23,7%	40,0%**
BASDAI, alteração média dos mínimos quadrados a partir da linha de base	-1,46	-2,35**
BASDAI50, em %	21,0%	37,3%**
hsPCR, (relação pós-BSL/BSL)	0,91	0,64**
Resposta ASAS20, em %	45,7%	56,8%*
Remissão parcial ASAS, em %	7,0%	21,6%**
*p < 0,05; **p < 0,01 ***p < 0,001 vs. placebo Valores-p ajustados para a multiplicidade de testes baseado na hierarquia Utilizado <i>non-responder imputation</i> para a falta de dados do desfecho binário ¹Cosentyx® 150 mg s.c. nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida da mesma dose mensal. ASAS: <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria</i>; BASDAI: <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>; hsCRP: Proteína C reativa de alta sensibilidade; BSL: <i>baseline</i> (início do estudo);		

Os resultados dos principais componentes do critério de resposta ASAS40 são apresentados na Tabela 14.

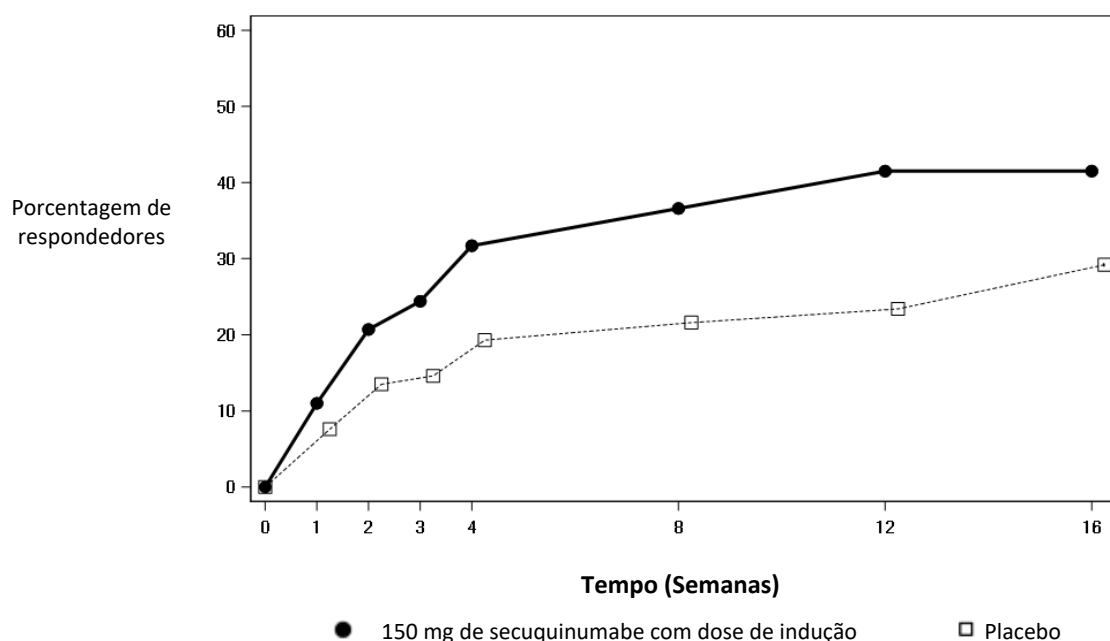
Tabela 14 – Principais componentes dos critérios de resposta ASAS40 e outras medidas de atividades da doença em pacientes com EpAax-nr na semana 16 do estudo EpAax-nr 1

	Placebo (N = 186)		150 mg com regime de indução		150 mg sem regime de indução	
	Início	Semana 16	Início	Semana 16	Início	Semana 16
Critério de resposta ASAS40						
-Avaliação Global da atividade da doença no Paciente (0-100mm)	68,8	-13,78	72,6	-24,10	71,0	-26,17
-Avaliação total de dor na coluna (0-100mm)	70,9	-15,64	73,3	-24,96	72,0	-25,52
-BASFI (0-10)	5,893	-1,01	6,44	-1,75	5,922	-1,64
-Inflamação (0-10)	6,588	-1,71	7,206	-2,76	6,827	-2,84
- hsPCR (mg/L) variação média na semana 16	10,76	-2,42	13,17	-7,90	9,67	-4,67
- BASDAI (0-10)	6,760	-1,46	7,082	-2,35	6,931	-2,43
- Dor na coluna	7,52	-2,03	7,76	-3,00	7,62	-2,98

- Dor periférica e inchaço (0-10)	6,13	-1,60	6,29	-2,26	6,55	-2,42
- BASMI	2,765	-0,13	2,923	-0,26	2,772	-0,27

O início da ação de Cosentyx® 150 mg ocorreu logo na semana 3 para o ASAS40 em pacientes anti-TNF-alfa-naïve (superior ao placebo) no estudo EpAax-nr 1. A porcentagem de pacientes que alcançaram uma resposta ASAS40 entre pacientes anti-TNF-alfa-naïve por visita é mostrada na Figura 6. Os pacientes tratados com Cosentyx® mantiveram sua resposta em comparação com o placebo até a semana 52.

Figura 6 – Respostas ASAS40 em pacientes que não receberam anti-TNF-alfa no Estudo EpAax-nr 1 ao longo do tempo até a semana 16



Entre pacientes anti-TNF-alfa-IR, as respostas ASAS40 em pacientes tratados com Cosentyx® também foram melhores na semana 16 em comparação com o placebo (28,6% vs. 13,3% respectivamente). No que respeita sinais e sintomas, a magnitude da resposta (diferença do tratamento *versus* placebo) na semana 16 foi semelhante nos pacientes anti-TNF-alfa-naïve e anti-TNF-alfa-IR, com taxas absolutas de resposta mais elevadas em pacientes anti-TNF-alfa-naïve. A eficácia *versus* placebo foi mantida em pacientes anti-TNF-alfa-naïve e anti-TNF-alfa-IR até a semana 52.

- Função física e qualidade de vida relacionada à saúde

No estudo EpAax-nr 1, na semana 16, os pacientes tratados com Cosentyx® 150 mg apresentaram melhora estatisticamente significativa da função física, avaliada pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) em comparação aos pacientes tratados com placebo (semana 16: -1,75 vs -1,01, $p < 0,01$). Os pacientes tratados com Cosentyx® apresentaram melhora significativa em comparação com os pacientes tratados com placebo, na semana 16, na qualidade de vida relacionada à saúde, medida por ASQoL (variação média dos mínimos quadrados: semana 16: -3,45 vs -1,84, $p < 0,001$) e pelo SF-36 *Physical Component Summary* (PCS) (variação média dos mínimos quadrados: semana 16: 5,71 vs 2,93, $p < 0,001$). Estas respostas permaneceram sustentadas até a semana 52.

- Mobilidade da coluna vertebral

A mobilidade da coluna vertebral foi avaliada pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Metrologic Index* (BASMI) até a semana 16. Nos pacientes do estudo EpAax-nr 1 tratados com Cosentyx® 150 mg, foram demonstradas melhoras numericamente maiores quando comparados aos pacientes tratados com placebo, nas semanas 4, 8, 12 e 16.

- Inibição da inflamação na ressonância magnética

Os sinais de inflamação foram avaliados por ressonância magnética (RM) no início do estudo, bem como na semana 16, e foram apresentados como variação *versus* o início do estudo na pontuação ASspiMRI-a e *Berlin SI-joint edema score* para as articulações sacroilíacas e variação *versus* o início do estudo na pontuação ASspiMRI-a e *Berlin spine score* para a coluna

vertebral. A inibição de sinais inflamatórios tanto nas articulações sacroilíacas quanto na coluna vertebral foi observada nos pacientes tratados com secuquinumabe. A variação média *versus* o início do estudo no *Berlin SI-joint edema score* foi de -1,68 para pacientes tratados com Cosentyx® 150 mg (n = 180) *versus* -0,39 para pacientes tratados com placebo (n = 174) (p <0,0001).

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

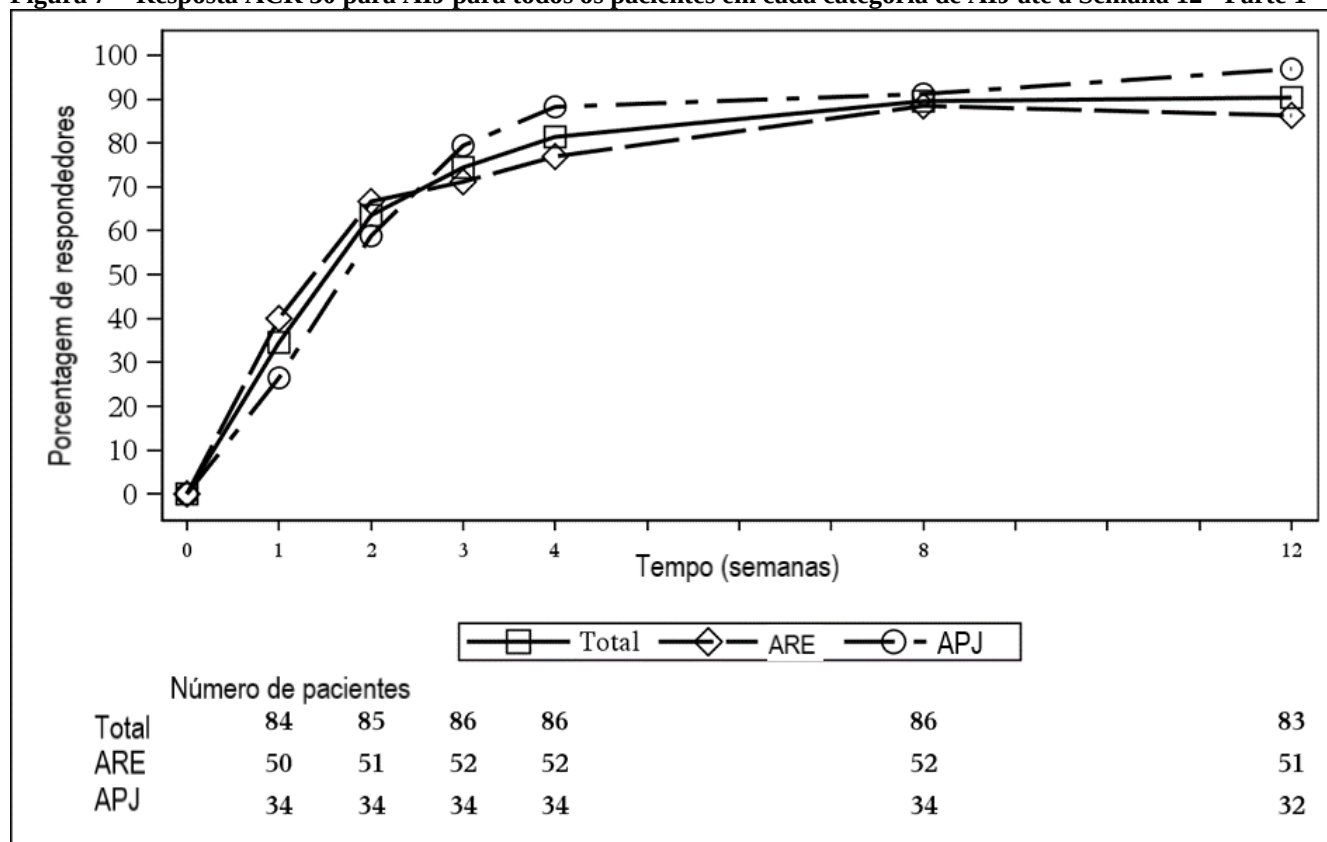
Artrite Relacionada a Entesite (ARE) e Artrite Psoriásica Juvenil (APJ)

A eficácia e segurança de secuquinumabe foram avaliadas em 86 pacientes em um estudo de Fase III de 3 partes, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido por evento, randomizado em pacientes de 2 a <18 anos de idade com ARE ou APJ ativa diagnosticado com base em critérios de classificação de AIJ modificados da Liga Internacional de Associações de Reumatologia (ILAR). O estudo consistiu em uma fase de tratamento aberto (Parte 1), seguida por retirada randomizada da medicação (Parte 2), seguida novamente por tratamento aberto (Parte 3). Os subtipos de pacientes com AIJ no início do estudo foram: 60,5% ARE e 39,5% APJ. No estudo 67,6% dos pacientes com APJ e 63,5% dos pacientes com ARE foram tratados concomitantemente com MTX. Os pacientes receberam uma dose de 75 mg se pesassem <50 kg, ou 150 mg se pesassem ≥ 50 kg.

O desfecho primário foi o tempo até a exacerbação na Parte 2. A exacerbação da doença foi definida como um agravamento de ≥ 30% em pelo menos três dos seis critérios de resposta ACR para AIJ e ≥ 30% de melhora em não mais do que um dos seis critérios de resposta ACR para AIJ e um mínimo de duas articulações ativas.

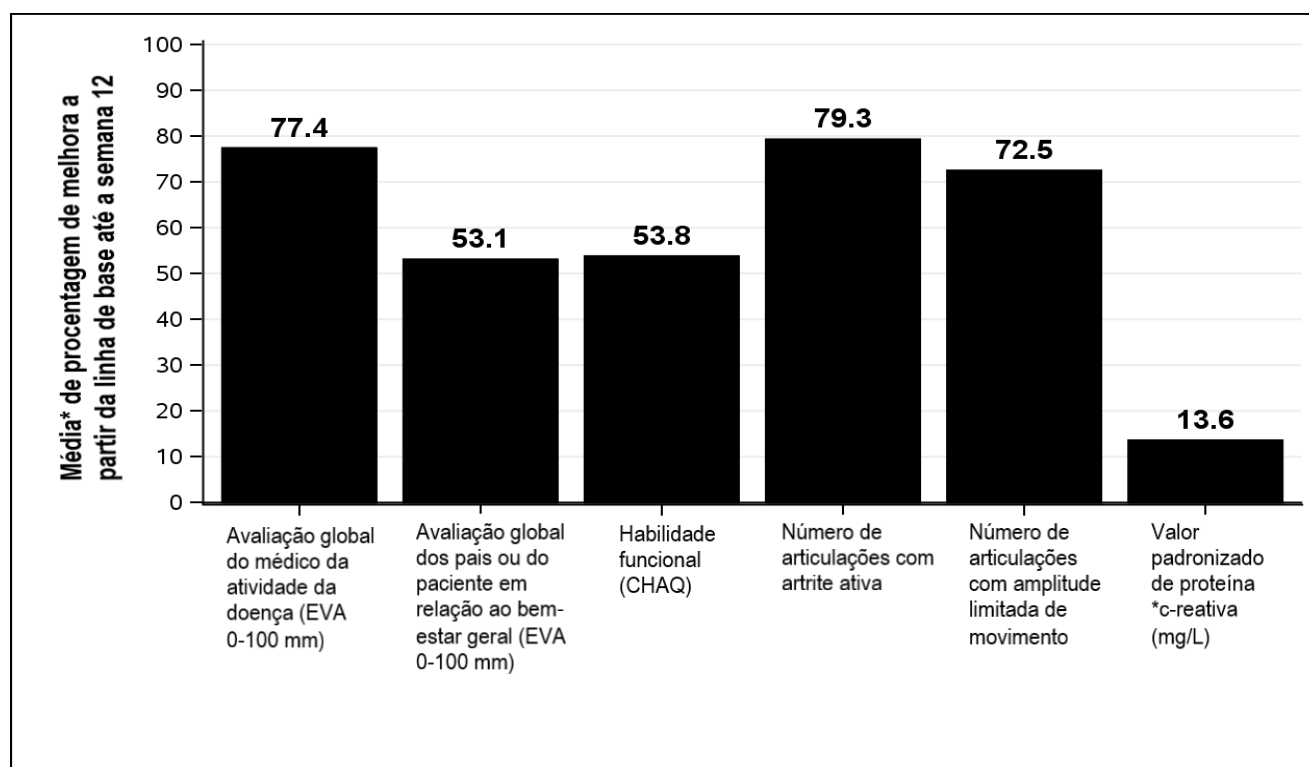
Na Parte 1 do estudo aberto, de tratamento aberto, todos os pacientes receberam secuquinumabe até a Semana 12. Os pacientes classificados como respondedores na Semana 12 entraram na fase duplo-cega da Parte 2 e foram randomizados 1: 1 para continuar o tratamento com secuquinumabe ou iniciar o tratamento com placebo. No final da Parte 1, 75 de 86 pacientes (90,4%) demonstraram uma resposta ACR 30 para AIJ e entraram na Parte 2. Respostas semelhantes foram observadas em cada subtipo de AIJ (APJ e ARE) (Figura 7). Na semana 12, 86,7%, 69,9% e 39,8% dos pacientes responderam com ACR 50, 70 e 90, para AIJ respectivamente. Também na semana 12, 36,1% das crianças tiveram doença inativa com base nos critérios do ACR. O início da ação do secuquinumabe ocorreu já na semana 1. A diminuição média da linha de base na pontuação de atividade da doença de Artrite Juvenil (JADAS) -27 foi de -10,487 (DP: 6,20).

Figura 7 - Resposta ACR 30 para AIJ para todos os pacientes em cada categoria de AIJ até a Semana 12 - Parte 1



Até a semana 12, todos os componentes ACR para AIJ demonstraram melhora clinicamente relevante da linha de base (Figura 8).

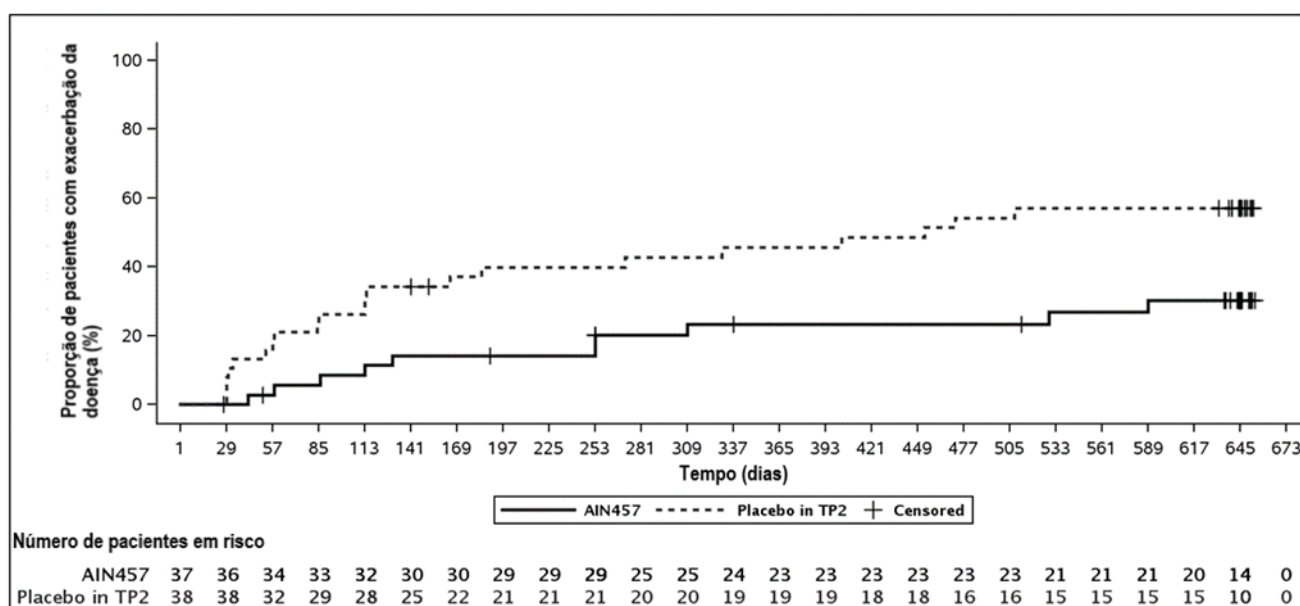
Figura 8 - Melhoria da linha de base para componentes do ACR de AIJ até a Semana 12 na Parte 1



* A proteína C reativa é mostrada como melhora percentual mediana da linha de base, devido a valores discrepantes de proteína C reativa

O estudo atingiu seu desfecho primário ao demonstrar um prolongamento estatisticamente significativo no tempo até a exacerbação da doença em pacientes tratados com secuquinumabe em comparação com o placebo. O risco de exacerbação foi reduzido em 72% para pacientes em secuquinumabe em comparação com pacientes em placebo (Razão de risco dos eventos de exacerbação = 0,28, IC de 95%: 0,13 a 0,63, $p < 0,001$) (Figura 9). Durante a Parte 2, um total de 21 pacientes no grupo de placebo apresentou um evento de exacerbação (11 APJ e 10 ARE) em comparação com 10 pacientes no grupo de secuquinumabe (4 APJ e 6 ARE). Cada um dos principais componentes do JIA ACR permaneceu estável ou melhorou para os pacientes que continuaram com o secuquinumabe.

Figura 9 - Estimativas de tempo de Kaplan-Meier para o agravamento da doença na Parte 2



Hidradenite Supurativa²⁸

A eficácia e segurança de secuquinumabe foram avaliadas em 1.084 pacientes em dois estudos de Fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo em pacientes adultos com hidradenite supurativa (HS) moderada a grave elegíveis a terapia biológica sistêmica. Os pacientes recrutados para os estudos HS 1 (SUNSHINE) e HS 2 (SUNRISE) de hidradenite supurativa apresentavam estágio de Hurley I (4,6% e 2,8%, respectivamente), II (61,4% e 56,7%, respectivamente) ou III (34,0% e 40,5%, respectivamente) no início do estudo com pelo menos cinco lesões inflamatórias afetando duas áreas anatômicas. A proporção de pacientes com peso ≥ 90 kg era 54,7% no estudo 1 e 50,8% no estudo 2. Os pacientes desses estudos foram diagnosticados com hidradenite supurativa moderada a grave em uma média de 7,3 anos e 56,3% dos participantes do estudo eram do sexo feminino.

Nos estudos HS 1 e HS 2 de hidradenite supurativa, 23,8% e 23,2% dos pacientes, respectivamente, foram previamente tratados com terapia biológica. 82,3% e 83,6% dos pacientes, respectivamente, foram previamente tratados com antióticos sistêmicos.

O estudo 1 avaliou 541 pacientes e o estudo 2 avaliou 543 pacientes, dos quais 12,8% e 10,7%, respectivamente, receberam concomitantemente uma dose estável de antibióticos. Em ambos os estudos, os pacientes randomizados para secuquinumabe receberam 300 mg por via subcutânea nas Semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos de 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) ou a cada 4 semanas (Q4W). Na Semana 16, os pacientes que foram randomizados para placebo foram reatribuídos para receber secuquinumabe 300 mg nas Semanas 16, 17, 18, 19 e 20, seguido por secuquinumabe 300 mg a cada 2 semanas ou secuquinumabe 300 mg a cada 4 semanas.

O desfecho primário em ambos os estudos (SUNSHINE e SUNRISE) foi a proporção de pacientes que alcançou uma resposta clínica de hidradenite supurativa definida como uma diminuição de, pelo menos, 50% na contagem de abscessos e nódulos inflamatórios sem aumento no número de abscessos e/ou no número de fístulas de drenagem em relação à linha de base (HiSCR50) na Semana 16. A redução da dor na pele relacionada à HS foi avaliada como um desfecho secundário nos dados agrupados do estudo HS 1 e do estudo HS 2 usando uma Escala de Classificação Numérica (NRS) em pacientes que entraram nos estudos com uma pontuação inicial de 3 ou mais.

Nos estudos HS 1 e HS 2, uma proporcão significativamente maior de pacientes tratados com secuquinumabe 300 mg a cada 2 semanas atingiu resposta HiSCR50 com significante redução na contagem de abscessos e nódulos inflamatórios comparado com placebo na Semana 16. No estudo HS 2, uma diferença na resposta HiSCR50 e na contagem de abscessos e nódulos inflamatórios foi também observada com o regime posológico de secuquinumabe 300 mg a cada 4 semanas. No grupo com regime posológico secuquinumabe 300 mg a cada 2 semanas, no estudo HS 1, e no grupo com secuquinumabe 300 mg a cada 4 semanas, no estudo HS 2, uma taxa significativamente menor de pacientes apresentou surtos até a Semana 16. Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com secuquinumabe 300 mg a cada 2 semanas (dados agrupados) apresentou uma diminuição clinicamente relevante na dor cutânea relacionada à HS em comparação com placebo na Semana 16.

Tabela 15 – Resposta clínica no Estudo HS 1 e Estudo HS 2 na Semana 16

	Estudo HS 1	Estudo HS 2
--	-------------	-------------

	Placebo	300 mg A cada 4 semanas	300 mg A cada 2 semanas	Placebo	300 mg A cada 4 semanas	300 mg A cada 2 semanas
Número de pacientes randomizados	180	180	181	183	180	180
HiSCR50, n (%)	61 (33.7)	75 (41.8)	82 (45.0*)	57 (31.2)	83 (46.1*)	76 (42.3*)
AN, alteração média dos mínimos quadrados a partir da linha de base	-24.3	-42.4	-46.8*	-22.4	-45.5*	-39.3*
Surtos, n (%)	52 (29.0)	42 (23.2)	28 (15.4*)	50 (27.0)	28 (15.6*)	36 (20.1)
	Dados agrupados (Estudo HS 1 e Estudo HS 2)					
	Placebo		300 mg a cada 4 semanas		300 mg a cada 2 semanas	
Número de pacientes com NRS ≥3 na linha de base	251		252		266	
Redução da dor na pele ≥ 30%, Resposta NRS30, n (%)	58 (23.0)		84 (33.5)		97 (36.6*)	
¹ Imputação múltipla foi implementada para dados faltantes n: número médio arredondado de indivíduos com respostas em 100 imputações * Estatisticamente significativa versus placebo baseado na hierarquia pré-definida com alfa = 0.05 AN: Abscessos e nódulos inflamatórios; HiSCR: Resposta Clínica Hidradenitis Suppurativa; NRS: Escala de Classificação Numérica						

Em ambos os estudos, o início de ação de secukinumabe ocorreu já na Semana 2, a eficácia aumentou progressivamente até a Semana 16 e foi mantida até a Semana 52.

Foram observadas melhorias para os desfechos primários e secundários principais em pacientes com HS, independentemente do tratamento prévio ou concomitante com antibióticos.

As respostas do HiSCR50 melhoraram na Semana 16 em pacientes *naïve* ou previamente exposto a tratamento biológico.

Foram demonstradas melhorias superiores na Semana 16 após o início do estudo em comparação com o placebo na qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medido pelo Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia.

Referências bibliográficas

- [Summary of Clinical Efficacy] AIN457A CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - Psoriasis Oct 2013. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 27-Sep-2013.
- [Clinical Overview] AIN457A CTD 2.5 Clinical Overview in Psoriasis_EU. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 16-Oct-2013.
- [Clinical Overview] AIN457A CTD 2.5 Clinical Overview in Psoriasis_EU. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 16-Oct-2013.
- [Summary of Clinical Efficacy] AIN457A CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - Psoriasis Oct 2013. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 27-Sep-2013.
- 2.5 Clinical Overview Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – CLEAR, Palmoplantar Plaque Psoriasis and Nail Psoriasis Studies. Novartis. 24-Nov-2015.
- [Brazil Clinical Summary] - AIN457 Brazil Clinical Summary -Psoriatic Arthritis. 04-Dec-2014.
- [Brazil Clinical Summary] - AIN457 Brazil Clinical Summary -Ankylosing Spondylitis. 04-Dec-2014.
- [Clinical Study Report CAIN457F2342] Interim analyses at Week 24 - A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5). Novartis.13-Nov-2017.
- [Clinical Overview]. Rationale for labelling change to Core Data Sheet (CDS) / Product information - 'CLEAR' Week

52 Plaque Psoriasis Study. Novartis. Switzerland. 09-Mar-2017.

10. [Clinical Overview]. Rationale for labelling change to Core Data Sheet (CDS) / Product information – Scalp Psoriasis. Novartis. Switzerland. 09-Mar-2017.

11. [Clinical Overview] in ankylosing spondylitis – ROW. Novartis. Mar-2019.

12. [Clinical Overview]. Rationale for labelling change to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Warnings and precautions. Novartis. Mar-2019.

13. Summary of Clinical Efficacy in ankylosing spondylitis. Novartis. Mar-2019.

14. [Clinical Overview]. Clinical and Safety Summary in non-radiographic axial spondyloarthritis / Product information – ‘PREVENT’ Study. Novartis. 23-Sep-2019.

15. [Clinical Overview] in psoriatic arthritis with axial manifestations (MAXIMISE). Novartis. 16-Out-2020.

16. Summary of Clinical Efficacy in psoriatic arthritis with axial manifestations (MAXIMISE). Novartis. 25-Ago-2020.

17. Summary of Clinical Safety in psoriatic arthritis with axial manifestation. Novartis. 14-Out-2020.

18. CAIN457A2310 Week 24 Clinical Study Report. A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single-blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis. Novartis. 20-Sep-2019.

19. CAIN457A2311 Week 24 Clinical Study Report. A randomized, open-label, multicenter trial to assess the efficacy of subcutaneous secukinumab after twelve weeks of treatment, and to assess the long-term safety, tolerability and efficacy in patients from 6 to less than 18 years of age with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Novartis. 28-May-2020.

20. Clinical Overview in Juvenile Idiopathic Arthritis categories of Enthesitis-related Arthritis and Juvenile Psoriatic Arthritis. Novartis. 01-Jun-2021

21. Summary of Clinical Efficacy in Juvenile Idiopathic Arthritis Categories of Enthesitis-related Arthritis and Juvenile Psoriatic Arthritis. Novartis. 21-May-2021

22. Summary of Clinical Safety in Juvenile Idiopathic Arthritis Categories of Enthesitis-related Arthritis and Juvenile Psoriatic Arthritis. Novartis. 12-May-2021

23. AIN457A - 2.5 Clinical Overview for flexible dosing in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis. Novartis. March 2021.

24. AIN457A - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy for flexible dosing in adult patients with moderate to severe psoriasis. Novartis. March 2021.

25. AIN457A – Summary of Clinical Safety for flexible dosing in adult patients with moderate to severe psoriasis. Novartis. March 2021.

26. Summary of Clinical Efficacy in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. Novartis. 14 Jun 2022.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da interleucina.

Código ATC: L04AC10.

Mecanismo de ação

O secuquinumabe é um anticorpo IgG1 totalmente humano que se liga de maneira seletiva à citocina pró-inflamatória interleucina 17-A (IL-17A), neutralizando-a. O secuquinumabe atua na IL-17A inibindo sua interação com o receptor da IL-17, que se expressa em vários tipos celulares, incluindo os queratinócitos. Consequentemente, o secuquinumabe inibe a liberação de mediadores de dano tecidual, quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias e reduz as contribuições mediadas pela IL-17A para as doenças inflamatórias e autoimunes. O secuquinumabe atinge a pele em níveis clinicamente relevantes e reduz os marcadores de inflamação local. Como consequência direta, o tratamento com secuquinumabe reduz o eritema, o enrijecimento e a descamação presente nas lesões da psoríase em placas.

A IL-17A é uma citocina de ocorrência natural que está envolvida nas respostas imunológicas e inflamatórias normais. A IL-17A desempenha um papel importante na patogênese da psoríase em placas, artrite psoriásica e espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica). Quantidades elevadas de IL-17A, em linfócitos e células imunológicas inatas e níveis elevados de IL-17A, foram encontrados no sangue e na pele afetada de pacientes com psoríase em placas, hidradenite supurativa, artrite psoriásica e espondiloartrite axial. A IL-17A tem sua atividade aumentada de maneira significativa na pele com lesão em comparação à pele sem lesão de pacientes com psoríase em placas. Além disso, uma frequência mais elevada de células produtoras de IL-17 foi detectada no fluido sinovial de pacientes com artrite psoriásica. A IL-17A é consideravelmente superregulada nas lesões de hidradenite supurativa comparada a pacientes com psoríase e controles saudáveis, e níveis séricos de IL-17A significativamente aumentados foram observados em pacientes afetados. A frequência de IL-17 produzindo nas células também foi significativamente maior na medula óssea subcondral de articulações de pacientes com espondiloartrite axial.

Níveis elevados de linfócitos produtores de IL-17A também foram encontrados em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica. A inibição da IL-17A mostrou-se eficaz no tratamento da espondiloartrite axial, estabelecendo assim o papel principal desta citocina na doença (vide “Resultados de Eficácia”).

A IL-17A também promove a inflamação tecidual, a infiltração de neutrófilos, a destruição óssea e tecidual, e o

remodelamento do tecido, incluindo angiogênese e fibrose.

Farmacodinâmica

Os níveis séricos de IL-17A total (IL-17A livre e ligada ao secuquinumabe) elevam-se dentro de 2 a 7 dias em pacientes tratados com o secuquinumabe em decorrência do clearance (depuração) reduzido de IL-17A ligada ao secuquinumabe, o que indica que o secuquinumabe captura de maneira seletiva a IL-17A livre, a qual desempenha um papel importante na patogênese da psoríase em placas.

Em um estudo com secuquinumabe, infiltrados de neutrófilos epidérmicos e vários marcadores associados a neutrófilos que aumentam na pele lesionada de pacientes com psoríase em placas, reduziram-se de maneira significativa após uma a duas semanas de tratamento.

O secuquinumabe mostrou reduzir (dentro de 1 a 2 semanas de tratamento) o nível de proteína C-reativa, um marcador da inflamação na AP e EpA axial (incluindo EA e EpAax-nr).

Farmacocinética

- Absorção

Após uma dose única por via subcutânea de 150 mg ou 300 mg em pacientes com psoríase em placas, o secuquinumabe atingiu concentrações séricas máximas de $13,7 \pm 4,8$ microgramas/mL ou $27,3 \pm 9,5$ microgramas/mL, respectivamente, entre 5 e 6 dias após a dose.

Após a administração semanal inicial durante o primeiro mês, o tempo até a concentração máxima ser atingida foi de 31 a 34 dias.

As concentrações máximas no estado de equilíbrio ($C_{máx,ss}$) após a administração subcutânea de 150 mg ou 300 mg foram de 27,6 microgramas/mL e 55,2 microgramas/mL, respectivamente. O estado de equilíbrio é atingido após 20 semanas com regimes posológicos mensais.

Em comparação com a exposição após uma dose única, os pacientes apresentaram um aumento de 2 vezes nas concentrações séricas máximas e na AUC após a repetição da administração mensal durante a manutenção.

O secuquinumabe é absorvido com uma biodisponibilidade absoluta média de 73%.

Após a administração subcutânea de 300 mg nas Semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido da administração de 300 mg a cada 2 semanas, a média $\pm$ desvio padrão da concentração imediatamente antes da aplicação da próxima dose de secuquinumabe no estado de equilíbrio na Semana 16 foi de aproximadamente $55,1 \pm 26,7$ μ g/mL e $58,1 \pm 30,1$ μ g/mL no estudo 1 e estudo 2 de hidradenite supurativa, respectivamente.

- Distribuição

O volume médio de distribuição durante a fase terminal após uma administração intravenosa única variou de 7,10 a 8,60L em pacientes com psoríase em placas, o que indica que o secuquinumabe apresenta uma distribuição limitada aos compartimentos periféricos.

As concentrações do secuquinumabe no líquido intersticial da pele de pacientes com psoríase em placas variaram de 28% a 39% daquelas séricas após 1 e 2 semanas da administração subcutânea de dose única de 300 mg de secuquinumabe.

- Eliminação

O clearance (depuração) sistêmico médio foi de 0,19 L/d em pacientes com psoríase em placas. O clearance (depuração) foi independente da dose e do tempo, conforme esperado para um anticorpo monoclonal IgG1 terapêutico que interage com uma citocina-alvo solúvel, como a IL-17A.

A meia-vida de eliminação média foi estimada em 27 dias em pacientes com psoríase em placas. A meia-vida estimada em pacientes com psoríase em placas individuais varia entre 17 e 41 dias.

- Linearidade da dose

A farmacocinética de doses únicas e múltiplas de secuquinumabe em pacientes com psoríase em placas foi determinada em diversos estudos com doses intravenosas que variaram de 1 x 0,3 mg/kg a 3 x 10 mg/kg e com doses subcutâneas que variaram de 1 x 25 mg a doses múltiplas de 300 mg. A exposição foi proporcional à dose em todos os regimes posológicos.

As propriedades farmacocinéticas do secuquinumabe observadas em pacientes com artrite psoriásica e espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) foram semelhantes às apresentadas em pacientes com psoríase em placas.

Em uma análise farmacocinética populacional, o clearance (depuração) sistêmico médio foi de 0,26L/d, após a administração subcutânea de 300 mg nas Semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da administração de 300 mg a cada 2 semanas em pacientes com hidradenite supurativa.

A meia-vida média de eliminação, estimada a partir da análise farmacocinética da população, foi de 23 dias em pacientes com hidradenite supurativa.

Populações especiais

- Pacientes idosos

Dos 3.430 pacientes com psoríase em placas expostos ao Cosentyx® em estudos clínicos, no total, 230 tinham 65 anos de idade ou mais e 32 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais.

Dos 2.536 pacientes com AP expostos ao Cosentyx® nos estudos clínicos, 236 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais e 25 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais.

Dos 797 pacientes com EA expostos ao Cosentyx® nos estudos clínicos, 29 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais e 3 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais.

Dos 524 pacientes com EpAax-nr expostos ao Cosentyx® nos estudos clínicos, 9 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais e 2 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais.

Dos 721 pacientes com HS expostos ao Cosentyx® nos estudos clínicos, 11 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais e nenhum paciente tinha 75 anos de idade ou mais.

Com base na análise farmacocinética da população, o clearance (depuração) em pacientes idosos e em pacientes com menos de 65 anos de idade foi semelhante.

- Pacientes com insuficiência renal e hepática

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

- Pacientes pediátricos**Psoríase em Placas**

Num conjunto de dois estudos pediátricos, os pacientes com psoríase em placas moderada a grave (6 a 18 anos de idade) receberam secuquinumabe no regime posológico pediátrico recomendado. Na semana 24, os pacientes com peso ≥ 25 e < 50 kg tiveram uma concentração mínima média $\pm$ DP no estado estacionário de $19,8 \pm 6,96$ microgramas / mL ($n = 24$) após 75 mg de secuquinumabe, e os pacientes com peso ≥ 50 kg tiveram uma média $\pm$ Concentração mínima no estado estacionário SD de $27,3 \pm 10,1$ microgramas / mL ($n = 36$) após 150 mg de secuquinumabe. A média $\pm$ DP da concentração de vale em estado estacionário em pacientes com peso < 25 kg ($n = 8$) foi de $32,6 \pm 10,8$ microgramas / mL na Semana 24 após a dose de 75 mg.

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ): Artrite Relacionada à Entesite (ARE) e Artrite Psoriásica Juvenil (APJ)

No estudo pediátrico, os pacientes com ARE e APJ na faixa etária de (2 a < 18 anos de idade) receberam secuquinumabe no regime posológico pediátrico recomendado. Na semana 24, os pacientes com peso < 50 kg e os pacientes com peso ≥ 50 kg tiveram uma concentração média $\pm$ DP em estado estacionário de $25,2 \pm 5,45$ microgramas / mL ($n = 10$) e $27,9 \pm 9,57$ microgramas / mL ($n = 19$), respectivamente.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos não revelaram risco específico para humanos com base em testes de reatividade cruzada em tecidos, segurança em farmacologia, estudos de toxicidade reprodutiva e de repetição da dose, realizados com secuquinumabe ou um anticorpo murino anti-IL-17A murina.

Uma vez que o secuquinumabe liga-se à IL-17A de macacos *cynomolgus* e de humanos, sua segurança foi estudada em macacos *cynomolgus*. Não foram observados efeitos indesejáveis do secuquinumabe após a administração subcutânea em macacos *cynomolgus* por até 13 semanas e a administração intravenosa até 26 semanas (incluindo avaliações farmacocinéticas, farmacodinâmicas, de imunogenicidade e de imunotoxicidade (por exemplo, resposta de anticorpos dependente de células T e atividade de células NK). As concentrações séricas médias observadas em macacos após 13 doses subcutâneas semanais de 150 mg/kg foram 48 vezes mais altas do que a concentração sérica média prevista em pacientes psoriáticos com a dose clínica mais alta. Os múltiplos de exposição são até mais altos quando se considera a concentração sérica média a partir do estudo de toxicologia intravenosa de 26 semanas em macacos *cynomolgus*. Anticorpos contra o secuquinumabe foram detectados em apenas um dentre 101 animais. Não se demonstrou reatividade cruzada em tecidos não específicos quando o secuquinumabe foi aplicado em tecidos humanos normais.

Foram conduzidos estudos em animais para avaliar o potencial carcinogênico do secuquinumabe.

Para obter informações sobre toxicidade reprodutiva, vide seção “Gravidez e lactação - Homens e mulheres com potencial reprodutivo”.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Reações graves de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes (vide “Composição”, “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções

®

Cosentyx® pode aumentar o risco de infecções. Em estudos clínicos, observou-se uma taxa mais elevada de infecções nos pacientes tratados com Cosentyx® em comparação com os pacientes tratado com placebo. Em ensaios clínicos controlados por placebo em doentes com psoríase moderada a grave, taxas mais elevadas de infecções comuns, como nasofaringite (11,4% versus 8,6%), infecção do trato respiratório superior (2,5% versus 0,7%) e infecções mucocutâneas com Candida (1,2% versus 0,3%) foram observados com Cosentyx® em comparação com placebo. Um aumento similar no risco de infecção foi observado em ensaios controlados por placebo em pacientes com artrite psoriásica e espondilite anquilosante (vide “Reações Adversas”). A incidência de alguns tipos de infecções pareceu depender da dose em alguns estudos clínicos (vide “Reações Adversas”).

Os pacientes devem ser orientados a procurar assistência médica caso ocorram sintomas indicativos de infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, ele deve ser monitorado atentamente e Cosentyx® não deve ser administrado até que a infecção seja resolvida.

Avalie pacientes para infecção por tuberculose (TB) antes de iniciar o tratamento com Cosentyx®.

Não administre Cosentyx® a pacientes com infecção ativa por TB. Inicie o tratamento da TB latente antes de administrar o Cosentyx®. Considerar a terapia anti-TB antes do início do tratamento com Cosentyx® em pacientes com história pregressa de tuberculose latente ou ativa, nos quais um curso adequado de tratamento não pode ser confirmado. Os doentes que recebem Cosentyx® devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de TB ativa durante e após o tratamento.

Reativação da hepatite B

A reativação do vírus da hepatite B pode ocorrer em pacientes tratados com Cosentyx®. De acordo com as diretrizes clínicas para imunossuppressores, testar pacientes para infecção por HBV deve ser considerado antes de iniciar o tratamento com Cosentyx®. Cosentyx® não deve ser administrado a pacientes com hepatite B ativa. Pacientes com evidência de sorologia positiva para HBV devem ser monitorados quanto a sinais clínicos e laboratoriais de reativação do HBV durante o tratamento com Cosentyx®. Se a reativação do HBV ocorrer durante o uso de Cosentyx®, a descontinuação do tratamento deve ser considerada, e os pacientes devem ser tratados de acordo com as diretrizes clínicas.

Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Deve-se ter cautela ao prescrever Cosentyx® para pacientes com doença inflamatória intestinal (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa). Exacerbações, em alguns casos graves, ocorreram em pacientes com psoríase, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Além disso, novos casos de doença inflamatória intestinal ocorreram em ensaios clínicos com Cosentyx® e casos de novo início de DII foram relatados com a pós-comercialização de Cosentyx®.

Os pacientes tratados com Cosentyx® devem ser acompanhados quanto a sinais e sintomas de doença inflamatória intestinal (vide “Reações Adversas”).

Reações de hipersensibilidade

Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de Cosentyx® deve ser descontinuada imediatamente e iniciada a terapia apropriada (Vide “Reações Adversas”).

Anafilaxia, casos de urticária e angioedema ocorreram em pacientes Cosentyx® em estudos clínicos (vide “Advertências e Precauções”). Casos de angioedema também foram reportados na experiência pós-comercialização.

Erupções eczematosas

Em relatos pós-comercialização, foram notificados casos de erupções eczematosas graves, incluindo erupções semelhantes à dermatite, eczema disidrótico e eritrodermia (dermatite esfoliativa), em pacientes que utilizaram Cosentyx®; alguns casos resultaram em hospitalização (vide “Reações Adversas”). O início das erupções eczematosas foi variável, variando de dias a meses após a primeira dose de Cosentyx®.

O tratamento com Cosentyx® pode precisar ser interrompido para tratar a erupção eczematosa. Alguns pacientes foram tratados com sucesso para erupções eczematosas enquanto continuavam com Cosentyx®.

Indivíduos sensíveis ao látex

A tampa removível da caneta Cosentyx® SensoReady™ contém látex de borracha natural que pode causar uma reação alérgica em indivíduos sensíveis ao látex. O uso seguro da caneta preenchida de Cosentyx® SensoReady™ em indivíduos sensíveis ao látex não foi estudado.

Vacinações

Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente ao Cosentyx® (vide “Interações medicamentosas”).

Os pacientes tratados com Cosentyx® podem receber concomitantemente vacinas inativadas ou não vivas. Em um estudo, após a administração de vacinas meningocócicas e de influenza inativada, voluntários saudáveis tratados com 150 mg de secuquimumabe e tratados com placebo apresentaram uma resposta imunológica adequada em uma proporção semelhante, correspondendo a um aumento mínimo de 4 vezes nos títulos de anticorpos contra vacinas meningocócicas

e de influenza. Os dados sugerem que Cosentyx® não compromete a resposta imunológica humoral a vacinas meningocócicas ou de influenza.

Antes de iniciar o tratamento com Cosentyx é recomendado que pacientes pediátricos recebam todas as imunizações apropriadas para sua idade, de acordo com os guias de imunização vigentes.

Resultados de segurança dos estudos clínicos

Como os estudos clínicos foram conduzidos sob amplas diferentes condições, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento podem não ser diretamente comparadas às de outros estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

- Psoríase em placas

Um total de 3430 pacientes com psoríase em placas foram tratados com Cosentyx® em estudos clínicos controlados e não controlados. Destes, 1641 indivíduos foram expostos por pelo menos 1 ano. Quatro estudos de fase 3 controlados por placebo em pacientes com psoríase em placas foram agrupados para avaliar a segurança de Cosentyx® em comparação com placebo até 12 semanas após o início do tratamento, nos estudos 1, 2, 3 e 4. No total, 2077 indivíduos foram avaliados (691 para o grupo Cosentyx® 300 mg, 692 para o grupo Cosentyx® 150 mg e 694 para o grupo placebo).

- Artrite Psoriásica

O Cosentyx® foi estudado em dois estudos com artrite psoriásica controlados por placebo com 1003 pacientes (703 pacientes tratados com Cosentyx® e 300 pacientes com placebo). Dos 703 pacientes receberam Cosentyx®, 299 pacientes receberam uma dose de indução de Cosentyx® subcutânea (PSA1) e 404 pacientes receberam uma dose de indução intravenosa de secuquinumabe (PSA2) seguido por Cosentyx® administrado por injeção subcutânea a cada quatro semanas.

Durante as 16 semanas do estudo com Cosentyx® controlado por placebo em pacientes com artrite psoriásica, a proporção global de pacientes com eventos adversos foi similar nos grupos tratados com secuquinumabe e com placebo (59% e 58%, respectivamente). Os eventos adversos ocorreram numa proporção de pelo menos 2% e em uma proporção mais elevada nos grupos tratados com Cosentyx® do que os grupos tratados com placebo, durante o período de 16 semanas, foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, náuseas e hipercolesterolemia. O perfil de segurança observado em pacientes com artrite psoriásica tratada com Cosentyx® é consistente com o perfil de segurança na psoríase. De forma semelhante aos ensaios clínicos em pacientes com psoríase, houve um aumento na proporção de pacientes com infecções nos grupos Cosentyx® (29%) em comparação ao grupo placebo (26%) (vide “Advertências e precauções”).

Houve casos de doença de Crohn e colite ulcerativa que incluem pacientes que sofreram exacerbações ou o desenvolvimento de novas doenças. Houve três casos de doença inflamatória intestinal, dos quais dois doentes receberam secuquinumabe e um recebeu placebo (vide “Advertências e Precauções”).

- Espondilite Anquilosante

O Cosentyx® foi estudado em dois estudos de espondilite anquilosante controlada por placebo com 590 pacientes (394 pacientes tratados com Cosentyx® e 196 tratados com placebo). Dos 394 pacientes tratados com Cosentyx®, 145 pacientes receberam uma dose de indução subcutânea de Cosentyx® (AS1 estudo) e 249 receberam uma dose de indução intravenosa de secuquinumabe (AS2 estudo), seguidas por Cosentyx® administrado por injeção subcutânea a cada quatro semanas.

Durante o período de 16 semanas controlado por placebo, a proporção global de pacientes com eventos adversos foi superior nos grupos de secuquinumabe do que nos grupos tratados com placebo (66% e 59%, respectivamente). Os eventos adversos que ocorreram numa proporção de pelo menos 2% e em uma proporção mais elevada nos grupos tratados com Cosentyx® do que os grupos tratados com placebo durante o período de 16 semanas foram nasofaringite, náuseas e infecção do trato respiratório superior. O perfil de segurança observado em pacientes com espondilite anquilosante tratados com Cosentyx® é consistente com o perfil de segurança na psoríase.

Similarmente aos estudos clínicos em pacientes com psoríase, houve um aumento da proporção de pacientes com infecções no grupo tratado com Cosentyx® nos grupos (31%) em comparação ao grupo tratado com placebo (18%) (vide “Precauções”).

No programa de espondilite anquilosante, com 571 pacientes expostos a Cosentyx® houve 8 casos de doença inflamatória intestinal durante todo o período de tratamento (5 (0,7 por 100 doentes por ano de Crohn) e 3 colite ulcerosa (0,4 por 100 doentes por ano). Durante o período de 16 semanas controlado por placebo, houve 2 casos de exacerbações da doença de Crohn e 1 novo caso de colite ulcerativa que foi considerado como evento adverso grave, em pacientes tratados com Cosentyx® comparação com nenhum nos pacientes tratados com placebo. Durante o restante do estudo, quando todos os pacientes foram tratados com Cosentyx®, 1 paciente desenvolveu doença de Crohn, 2 pacientes apresentaram exacerbação da doença de Crohn, 1 paciente desenvolveu colite ulcerativa e 1 paciente teve exacerbação de uma colite ulcerativa (vide “Precauções”).

- Espondiloartrite axial não radiográfica

O Cosentyx[®] foi estudado em um estudo de espondiloartrite axial não radiográfica, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 555 pacientes (185 pacientes com dose de indução de Cosentyx[®], 184 pacientes sem dose de indução de Cosentyx[®] e 186 pacientes com placebo). O perfil de segurança para pacientes com nr-axSpA tratados com Cosentyx[®] foi globalmente semelhante ao perfil de segurança observado em pacientes com EA e outras experiências anteriores com Cosentyx[®].

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade. A imunogenicidade do Cosentyx[®] foi avaliada utilizando um imunoensaio de ligação baseado em electroquimioluminescência. Menos de 1% dos indivíduos tratados com Cosentyx[®] desenvolveram anticorpos contra o secuquinumabe em até 52 semanas de tratamento. No entanto, este ensaio tem limitações na detecção de anticorpos anti-secuquinumabe na presença de secuquinumabe; portanto, a incidência do desenvolvimento de anticorpos pode não ter sido determinada com segurança. Dos indivíduos que desenvolveram anticorpos antidrogas, aproximadamente metade tinha anticorpos classificados como neutralizantes. Anticorpos neutralizantes não foram associados à perda de eficácia. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra Cosentyx[®] com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos pode não ser apropriada.

Gravidez e lactação

- Gravidez Resumo de risco

Não há dados adequados sobre o uso do Cosentyx[®] em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário, parto ou desenvolvimento pós-natal. Uma vez que estudos de reprodução em animais nem sempre são indicativos da resposta em humanos, Cosentyx[®] apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios evidentemente superarem os riscos potenciais.

Cosentyx[®] enquadra-se na categoria B de risco na gravidez. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Dados em animais

Em um estudo de desenvolvimento embrionário em macacos *cynomolgus*, o secuquinumabe não revelou toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade quando administrado ao longo de toda a organogênese e no fim da gestação.

Não foram observados efeitos indesejáveis de anticorpos murinos anti-IL-17A murina em estudos de desenvolvimento embrionário inicial e de desenvolvimento pré e pós-natal em camundongos. A alta dose utilizada nestes estudos excedia a dose máxima eficaz em termos de atividade e supressão da IL-17A (vide “Gravidez e lactação”).

- Lactação

Não se sabe se o secuquinumabe é excretado no leite humano. Considerando que as imunoglobulinas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela ao administrar Cosentyx[®] em mulheres que estejam amamentando.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo

- Infertilidade

Não existem recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar.

O efeito do Cosentyx[®] sobre a fertilidade em humanos não foi avaliado. Não foram observados efeitos indesejáveis de anticorpos anti-IL-17A murino em estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em camundongos. A alta dose usada no estudo foi superior à dose máxima eficaz em termos de supressão e atividade de IL-17A.

Medicamentos imunomoduladores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunomodulação devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente com Cosentyx[®] (vide “Advertências e precauções”).

Em um estudo em indivíduos adultos com psoríase em placas, não foi observada interação entre secuquinumabe e midazolam (substrato de CYP 3A4). Cosentyx[®] foi administrado concomitantemente com metotrexato (MTX) e/ou

corticosteroides em estudos de espondiloartrites (incluindo AP e EpA axial), nos quais não se observou interação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cosentyx® deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), proteger da luz e não congelar.

Se necessário, Cosentyx® poder ser mantido fora da geladeira por um curto período de até 4 dias em temperatura ambiente, não acima de 30°C.

Se não utilizado dentro dos 4 dias após retirado da temperatura de refrigeração, o produto deve ser descartado.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Cosentyx® solução para injeção é uma solução incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem

- Psoríase em placas

Pacientes adultos

A dose recomendada é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Alguns pacientes com peso corporal igual ou superior a 90 kg podem obter um benefício adicional ao receber 300 mg a cada 2 semanas. Cada dose de 300 mg é administrada na forma de uma injeção subcutânea de 300 mg ou duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

A dose recomendada é baseada no peso corporal (Tabela 16) e administrada por injeção subcutânea com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal (a cada 4 semanas). Cada dose de 75 mg é administrada como uma injeção subcutânea de 75 mg. Cada dose de 150 mg é administrada como uma injeção subcutânea de 150 mg. Cada dose de 300 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 300 mg ou duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Tabela 16 - Dose recomendada de Cosentyx para psoríase em placas pediátrica

Peso corporal no momento da administração	Dose recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*pode ser aumentada para 300 mg)

** Alguns pacientes podem obter benefícios adicionais com a dose mais alta.*

- Artrite psoriásica

Para pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante, ou que são respondedores inadequados a anti-TNFα, a dose recomendada é de 300 mg, com dose inicial nas Semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção. Cada dose de 300 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 300 mg ou duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Para outros pacientes, a dose recomendada é de 150 mg por injeção subcutânea, com dose inicial nas Semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção. Com base na resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 300 mg.

- Espondiloartrite axial (EpA axial)

Espondilite anquilosante (EA)

A dose recomendada é de 150 mg, administrada por injeção subcutânea, com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção. Com base na resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 300 mg. Cada dose de 300 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 300 mg ou duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Espondiloartrite axial não radiográfica (EpAax-nr)

A dose recomendada é de 150 mg, administrada por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)**Artrite Relacionada a Entesite (ARE) e Artrite Psoriásica Juvenil (APJ)**

A dose recomendada é baseada no peso corporal. Para pacientes com peso <50 kg, a dose é de 75 mg. Para pacientes com peso ≥ 50 kg, a dose é de 150 mg. Cosentyx[®] é administrado por injeção subcutânea nas Semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido por dosagem de manutenção mensal (a cada 4 semanas). Cada dose de 75 mg é administrada como uma injeção subcutânea de 75 mg. Cada dose de 150 mg é administrada como uma injeção subcutânea de 150 mg.

Hidradenite Supurativa (HS)

A dose recomendada é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas Semanas 0, 1, 2, 3, e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Baseado na resposta clínica, a dose de manutenção pode ser aumentada para 300 mg a cada 2 semanas. Cada dose de 300 mg é administrada na forma de uma injeção subcutânea de 300 mg ou duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Para todas as indicações acima descritas, os dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é usualmente atingida dentro de 16 semanas de tratamento. Alguns pacientes com resposta parcial inicial podem melhorar posteriormente com a continuação do tratamento para além das 16 semanas. A continuação do tratamento deve ser cuidadosamente considerada pelo médico, com base na resposta clínica do paciente.

Populações especiais**- Insuficiência renal/insuficiência hepática**

Cosentyx[®] não foi estudado especificamente nessas populações de pacientes.

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 4 anos com Artrite Relacionada à Entesite (ARE) e com idade inferior a 2 anos com Artrite Psoriásica Juvenil (APJ) não foram estabelecidas.

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com psoríase em placas com idade inferior a 6 anos não foram estabelecidas. A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos, para outras indicações ainda não foram estabelecidas.

- Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)

Não há necessidade de ajuste da dose.

Método de administração

Cosentyx[®] é administrado por meio de injeção subcutânea. Se possível, deve-se evitar como locais de injeção as áreas da pele que apresentam psoríase.

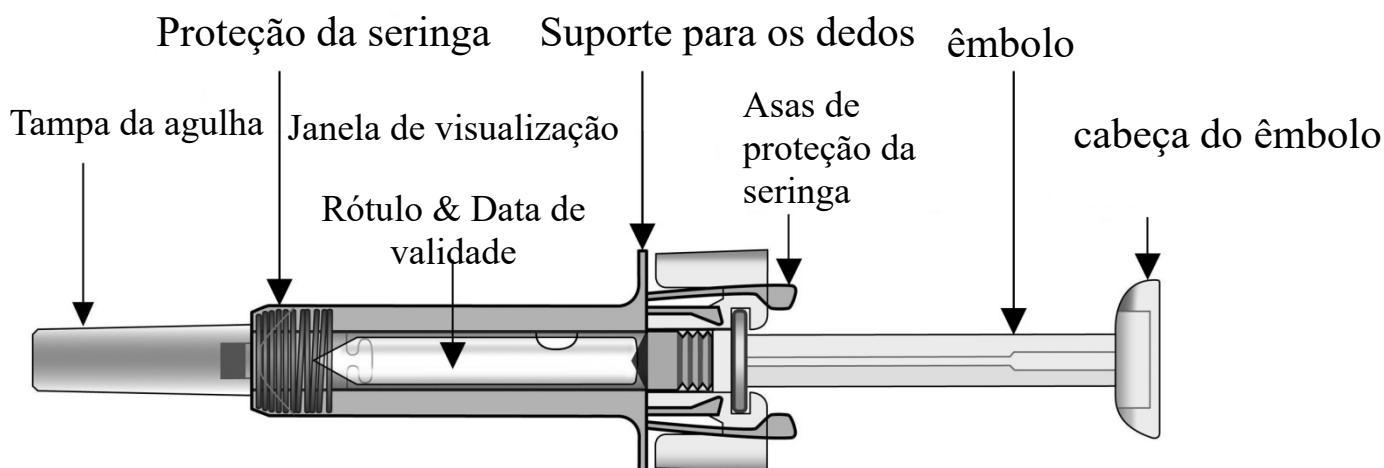
Após o treinamento adequado em técnica de injeção subcutânea, os pacientes ou cuidadores poderão realizar a autoaplicação da injeção de Cosentyx[®], caso um médico determine que isso seja apropriado. No entanto, o médico deverá garantir o acompanhamento adequado dos pacientes. Pacientes e cuidadores devem ser orientados a injetar a quantidade total de Cosentyx[®], de acordo com as instruções fornecidas na bula. Vide a seguir “Instruções de uso e manuseio”.

Para pacientes recebendo a dose de 75 mg, a seringa preenchida de 75 mg / 0,5 mL deve ser usada.

Instruções de uso da seringa preenchida de COSENTYX 75 mg

Leia TODAS as instruções antes de administrar. É importante não tentar administrar a si próprio ou a uma pessoa sob os seus cuidados até ter sido treinado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. A caixa contém seringa (s) preenchida (s) de Cosentyx selada (s) individualmente em um blister de plástico.

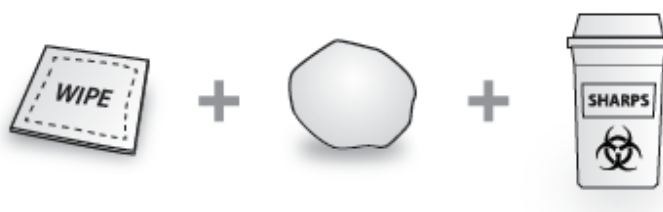
Seu Cosentyx seringa preenchida



Após o medicamento ter sido injetado, a proteção da seringa será ativada para cobrir a agulha. Esta seringa preenchida Cosentyx destina-se a auxiliar na proteção de profissionais de saúde, pacientes que se auto-injetam com medicamentos prescritos pelo médico e indivíduos que ajudam pacientes que se auto-injetam após picadas acidentais de agulhas.

O que você precisa adicionalmente para a injeção:

- Cotonete com álcool.
- Algodão ou gaze.
- Recipiente para descarte de objetos cortantes.



Informação importante de segurança

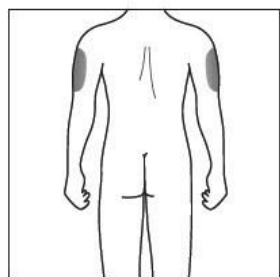
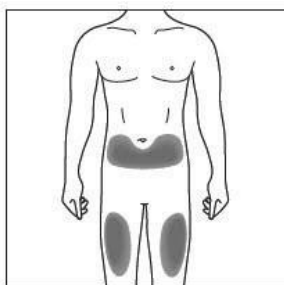
Cuidado: Mantenha a seringa preenchida de Cosentyx fora do alcance das crianças.

1. A tampa da agulha da seringa pode conter borracha seca (látex), que não deve ser manuseada por pessoas sensíveis a esta substância.
2. Não abra a caixa externa selada até que esteja pronto para usar a seringa preenchida de Cosentyx.
3. Não use a seringa preenchida de Cosentyx se o selo da caixa externa ou o selo do blister estiverem quebrados, pois pode não ser seguro para você usar.
4. Não use se a seringa tiver caído em uma superfície rígida ou se tiver caído após a remoção da tampa da agulha.
5. Nunca deixe a seringa preenchida de Cosentyx em local onde outras pessoas possam mexer nela.
6. Não agite a seringa preenchida de Cosentyx.
7. Tenha cuidado para não tocar nas asas de proteção da seringa antes de usar. Ao tocá-los, a proteção da seringa pode ser ativada muito cedo.
8. Não retire a tampa da agulha até imediatamente antes de administrar a injeção.
9. A seringa preenchida Cosentyx não pode ser reutilizada. Elimine a seringa preenchida usada de Cosentyx imediatamente após a utilização num recipiente para objetos cortantes.

Armazenamento da seringa preenchida de Cosentyx 75 mg

1. Conserve a seringa preenchida de Cosentyx fechada na embalagem exterior para protegê-la da luz. Conservar no refrigerador entre 2 ° C e 8 ° C. **NÃO CONGELE.**
2. Lembre-se de tirar a seringa preenchida de Cosentyx do refrigerador e deixá-la atingir a temperatura ambiente antes de prepará-la para injeção (15 a 30 minutos).
3. Não use a seringa preenchida de Cosentyx após expirar o prazo de validade indicado na embalagem exterior ou no rótulo da seringa. Se estiver vencido, devolva o pacote completo à farmácia.

O local da injeção



O local da injeção é o local do corpo onde irá usar a seringa preenchida de Cosentyx

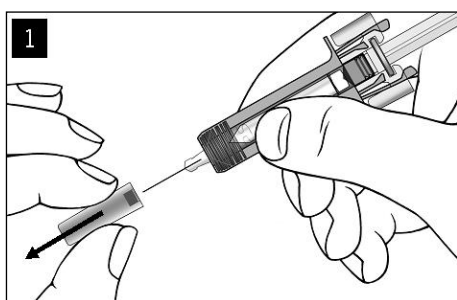
- O local recomendado é a parte frontal das coxas. Você também pode usar o abdômen inferior, mas não a área de 5 centímetros ao redor do umbigo. Se um cuidador estiver administrando a injeção, a parte de cima do braço também pode ser usada.
- Escolha um local diferente cada vez que se auto-administrar uma injeção.
- Não injete em áreas onde a pele está sensível, com hematomas, vermelha, escamosa ou dura. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.

Preparando a seringa preenchida de Cosentyx 75 mg pronta para uso

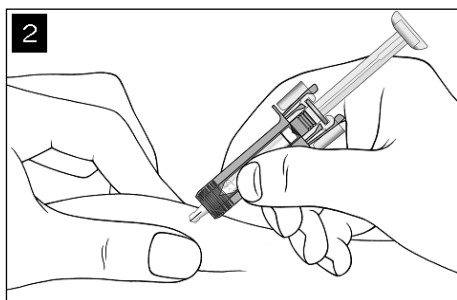
Nota: para uma dose de 75 mg, prepare uma seringa preenchida de 75 mg e injete o conteúdo.

1. Retire a embalagem que contém a seringa preenchida de Cosentyx do refrigerador e deixe-a fechada durante cerca de 15 a 30 minutos para que alcance a temperatura ambiente.
2. Quando estiver pronto para usar a seringa preenchida de Cosentyx, lave bem as mãos com água e sabão.
3. Limpe o local da injeção com um algodão embebido em álcool.
4. Remova a seringa preenchida de Cosentyx da caixa externa e retire-a do blister.
5. Inspeccione a seringa preenchida de Cosentyx. O líquido deve estar claro. Sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarelado. Você pode ver uma pequena bolha de ar, o que é normal. **NÃO USE** se o líquido contiver partículas facilmente visíveis, estiver turvo ou nitidamente marrom. **NÃO USE** se a seringa preenchida de Cosentyx estiver quebrada. Em todos esses casos, devolva a embalagem completa do produto à farmácia.

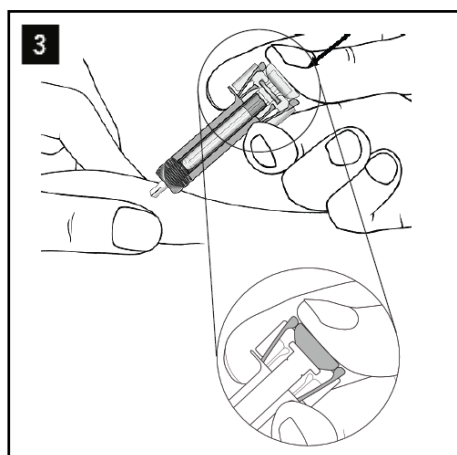
Como usar a seringa preenchida de Cosentyx 75 mg



Remova cuidadosamente a tampa da agulha da seringa preenchida de Cosentyx. Descarte a tampa da agulha. Você poderá ver uma bolha de líquido no final da agulha. Isto é normal.

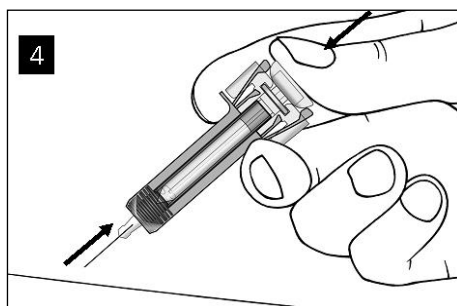


Pinçe gentilmente a pele no local da injeção e insira a agulha conforme demonstrado. Empurre toda a agulha para dentro para garantir que a medicação será totalmente administrada.

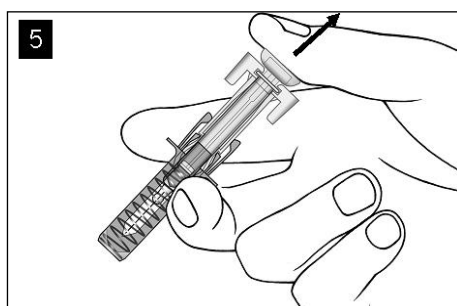


Segurando a seringa preenchida de Cosentyx como mostrado, pressione **lentamente** o êmbolo o máximo que puder de modo que a cabeça do êmbolo fique completamente entre as abas de proteção da seringa.

Mantenha o êmbolo totalmente pressionado enquanto segura a seringa no lugar por 5 segundos.



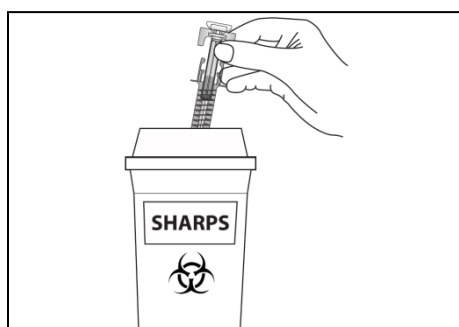
Mantenha o êmbolo totalmente pressionado enquanto cuidadosamente levanta a agulha diretamente do local da injeção.



Solte lentamente o êmbolo e permita que a proteção da seringa cubra automaticamente a agulha exposta.

Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Você pode pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local da injeção e segurá-lo por 10 segundos. Não esfregue o local da injeção. Você pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

Instruções de descarte



Descarte a seringa preenchida usada de Cosentyx em um recipiente para objetos cortantes (recipiente que pode ser fechado e resistente a perfurações). Para a sua segurança e saúde e de outras pessoas, agulhas e seringas usadas nunca devem ser reutilizadas.

Incompatibilidades

Cosentyx® não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Mais de, 20.000 pacientes foram tratados com Cosentyx® em estudos clínicos cegos e abertos em várias indicações (psoríase em placas e outras doenças imunomediadas), representando 34.908 pacientes-ano de exposição. Destes, mais de 14.000 pacientes foram expostos ao Cosentyx®, no mínimo por um ano. O perfil de segurança do secuquinumabe é

consistente em todas as indicações.

Reações Adversas na Psoríase em Placa

Pacientes adultos

Quatro estudos de fase III controlados por placebo em psoríase em placas foram agrupados para avaliar a segurança do Cosentyx® em comparação ao placebo até 12 semanas após o início do tratamento. No total, 2.076 pacientes foram avaliados (692 pacientes com 150 mg, 690 pacientes com 300 mg e 694 pacientes com placebo).

As reações adversas ao medicamento relatadas mais frequentemente foram infecções do trato respiratório superior (mais frequentemente nasofaringite, rinite). A maioria dessas reações foi de intensidade leve ou moderada.

No período controlado por placebo dos estudos de fase III em psoríase em placas, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento em decorrência de reações adversas foi de aproximadamente 1,2% no braço Cosentyx® e de 1,2% no braço placebo.

Pacientes pediátricos

A segurança do Cosentyx foi avaliada em dois estudos de fase III em pacientes pediátricos com psoríase em placas. O primeiro foi um estudo duplo-cego controlado por placebo de 162 pacientes de 6 a menos de 18 anos de idade com psoríase em placas grave. O segundo é um estudo aberto de 84 pacientes de 6 a menos de 18 anos de idade com psoríase em placas moderada a grave. O perfil de segurança relatado nesses estudos foi consistente com o perfil de segurança relatado em pacientes adultos com psoríase em placas.

A segurança de Cosentyx também foi avaliada em um estudo de Fase III em 86 pacientes pediátricos na faixa etária de 2 a <18 anos de idade dentro das categorias de Artrite Idiopática Juvenil (ARE e APJ). O perfil de segurança relatado neste estudo foi consistente com o perfil de segurança relatado em pacientes adultos.

Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram relatadas da experiência pós-comercialização com Cosentyx® através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Por conta de essas reações serem voluntariamente relatadas de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável a sua frequência que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas aos medicamentos estão listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgão, RAMs são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 17 – Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

Infecções e infestações
Candidíase cutânea e de mucosa
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Angioedema
Dermatite esfoliativa generalizada
Vasculite de hipersensibilidade
Pioderma gangrenoso

Descrição de reações adversas selecionadas

Pacientes adultos

Infecções

No período controlado por placebo de estudos clínicos em psoríase em placas (no total, 1.382 pacientes tratados com Cosentyx® e 694 pacientes tratados com placebo por até 12 semanas) foram relatadas infecções em 28,7% dos pacientes tratados com Cosentyx®, em comparação com 18,9% dos pacientes tratados com placebo. A maioria das infecções consistem em infecções de intensidade leve a moderada no trato respiratório superior, como nasofaringite, que não necessitam da interrupção do tratamento. Houve um aumento na candidíase cutânea e de mucosa, consistente com o mecanismo de ação, porém os casos foram de gravidade leve ou moderada, pouco graves, responsivos ao tratamento padrão e não necessitaram da descontinuação do tratamento. Infecções graves ocorreram em 0,14% dos pacientes tratados com Cosentyx® e em 0,3% dos pacientes tratados com placebo (vide “Advertências e precauções”).

Ao longo de todo o período de tratamento (no total, 3.430 pacientes tratados com Cosentyx® por até 52 semanas em relação à maioria dos pacientes), foram relatadas infecções em 47,5% dos pacientes tratados com Cosentyx® (0,9 por paciente-ano de acompanhamento). Infecções graves foram relatadas em 1,2% dos pacientes tratados com Cosentyx® (0,015 por paciente-ano de acompanhamento).

As taxas de infecção observadas em estudos clínicos de artrite e psoriática e espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) foram semelhantes às que foram observadas nos estudos de psoríase.

Devido à natureza das lesões, pacientes com hidradenite supurativa são mais suscetíveis a infecções. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de hidradenite supurativa (um total de 721 pacientes foram tratados com secuquinumabe e 363 pacientes foram tratados com placebo por 16 semanas), infecções foram numericamente mais altas do que o observado nos estudos de psoríase (30,7% dos pacientes tratados com secuquinumabe comparado com 31,7% nos pacientes tratados com placebo). A maioria delas foi não grave, leve ou moderado em gravidade e não exigiu descontinuação ou interrupção do tratamento.

Nos estudos clínicos com Cosentyx® para psoríase em placas, controlados por placebo (um total de 1382 indivíduos tratados com Cosentyx® e 694 indivíduos tratados com placebo até 12 semanas), as infecções foram relatadas em 28,7% dos indivíduos tratados com Cosentyx® em comparação com 18,9% indivíduos tratados com placebo. Infecções graves ocorreram em 0,14% dos doentes tratados com Cosentyx® e em 0,3% dos doentes tratados com placebo (vide “Advertências e Precauções”).

Durante a totalidade do período de tratamento (um número total de 3430 indivíduos portadores de psoríase em placas tratados com Cosentyx® por até 52 semanas, para a maioria dos indivíduos), infecções foram relatadas em 47,5% dos indivíduos tratados com Cosentyx® (0,9 por paciente por ano de acompanhamento). Infecções graves foram relatadas em 1,2% dos indivíduos tratados com Cosentyx® (0,015 por paciente-ano de acompanhamento).

Os dados da Fase 3 mostraram uma tendência crescente para alguns tipos de infecção com o aumento da concentração sérica de secuquinumabe. Infecções por Cândida, infecções virais por herpes, infecções cutâneas estafilocócicas e infecções que requerem tratamento aumentaram conforme aumentou a concentração sérica de secuquinumabe. Neutropenia foi observada em ensaios clínicos. A maioria dos casos de neutropenia associada ao secuquinumabe foi transitória e reversível. Nenhuma infecção grave foi associada a casos de neutropenia.

Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Casos de doença inflamatória intestinal, em alguns casos graves, foram observados em estudos clínicos com Cosentyx®. No programa de psoríase em placas, dos 3430 pacientes expostos ao Cosentyx® durante todo o período de tratamento por até 52 semanas (2.725 pacientes-anos), houve 3 casos (0,11 por 100 pacientes-ano) de exacerbação da doença de Crohn, 2 casos (0,08 por 100 pacientes-ano) de exacerbação de colite ulcerativa e 2 casos (0,08 por 100 pacientes-ano) de nova colite ulcerativa. Não houve nenhum caso entre os pacientes tratados com placebo (N = 793; 176 doentes-anos) durante o período de 12 semanas controlado com placebo (vide “Advertências e Precauções”).

Neutropenia

Nos estudos clínicos de psoríase fase 3, a neutropenia foi mais frequentemente observada com secuquinumabe do que com placebo, porém a maioria dos casos foi leve, transitória e reversível. Neutropenia $<1,0-0,5 \times 10^9 / l$ (CTCAE grau 3) foi relatada em 18 de 3.430 (0,5%) pacientes em uso de secuquinumabe, sem dependência de dose e sem relação temporal com infecções em 15 de 18 casos. Não foram relatados casos de neutropenia mais grave. Infecções não graves com resposta usual ao tratamento padrão e sem necessidade de descontinuação do secuquinumabe foram relatadas nos três casos restantes.

A frequência de neutropenia na artrite psoriática, espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) e hidradenite supurativa foi semelhante à psoríase.

Foram relatados casos raros de neutropenia $<0,5 \times 10^9 / l$ (CTCAE grau 4).

Reações de hipersensibilidade

Em estudos clínicos foram observados urticária, casos raros de reação anafilática e angioedema em pacientes que receberam Cosentyx®. Casos de angioedema também foram relatados na experiência pós-comercialização.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica, espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) e hidradenite supurativa, menos de 1% dos pacientes tratados com Cosentyx® desenvolveu anticorpos contra o secuquinumabe em até 52 semanas de tratamento. Cerca de metade dos anticorpos antimedicação emergentes do tratamento foram neutralizantes, porém isso não foi associado à perda de eficácia ou anormalidades farmacocinéticas.

- Perfil das reações adversas ao medicamento na Artrite Psoriásica

Cosentyx® foi avaliado em cinco estudos de artrite psoriásica controlados por placebo, com 2.754 pacientes (1.871 pacientes tratados com Cosentyx® e 883 pacientes com placebo) com uma exposição total de 4.478 pacientes-ano no estudo de Cosentyx®. O perfil de segurança observado em pacientes com artrite psoriásica tratados com Cosentyx® é consistente com o perfil de segurança no tratamento da psoríase.

- Perfil das reações adversas a medicamentos na Espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica)

Cosentyx® foi avaliado em três estudos de espondilite anquilosante controlados por placebo, com 816 pacientes (617 pacientes tratados com Cosentyx® e 272 pacientes com placebo). A duração média de exposição para os pacientes tratados com secuquinumabe foi de 469 dias no estudo EA1, 460 dias no estudo EA2 e 1.142 dias no estudo EA3. Cosentyx® foi avaliado em um estudo de espondiloartrite axial não radiográfica controlado por placebo com 555 pacientes (369 pacientes tratados com Cosentyx® e 186 pacientes com placebo) para uma exposição total ao tratamento de 588 pacientes-ano no estudo (duração média de exposição para os pacientes tratados com secuquinumabe: 395 dias). O perfil de segurança observado em pacientes com espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) tratados com Cosentyx® é consistente com o perfil de segurança no tratamento da psoríase.

- Perfil das reações adversas ao medicamento na Hidradenite Supurativa

Cosentyx® foi avaliado em dois estudos de hidradenite supurativa controlados por placebo, com 1.084 pacientes (721 pacientes tratados com Cosentyx® e 363 pacientes com placebo) com 825 pacientes-ano de exposição do estudo (a duração média de exposição para os pacientes tratados com secuquinumabe foi de 307 dias). O perfil de segurança observado em pacientes com hidradenite supurativa tratados com Cosentyx foi consistente com o perfil de segurança observado no tratamento da psoríase.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos (Tabela 18) estão relacionadas de acordo com a classe de sistema orgânico do MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são classificadas pela frequência, com as reações mais frequentes aparecendo primeiro. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem de gravidade decrescente. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento tem como base a convenção a seguir (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 18 – Lista de reações adversas em estudos clínicos¹⁾ e experiência pós-comercialização

Sistema de classificação de órgãos	Frequência	Efeito adverso
Infecção e infestações	Muito comum	Infecções respiratórias do trato respiratório superior
	Comum	Herpes oral
	Incomum	Candidíase Oral
		Otite externa
		Infecções do trato respiratório inferior
		Tinea pedis
	Desconhecida	Candidíase mucosa e cutânea (incluindo candidíase esofágica)
Sangue e sistema linfático	Incomum	Neutropenia
Sistema imune	Rara	Reações anafiláticas
Sistema nervoso	Comum	Cefaleia
Olhos	Incomum	Conjuntivite
Sistema respiratório	Comum	Rinorreia
Sistema gastrointestinal	Comum	Diarreia
		Náusea
	Incomum	Doença inflamatória intestinal (incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa)

Pele e subcutâneo	Comum	Dermatite (incluindo eczema) ^{2,3}
	Incomum	Urticária
		Eczema disidrótico
	Rara	Dermatite esfoliativa ²
		Vasculite de hipersensibilidade
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	Fadiga
¹⁾ Estudos clínicos controlados por placebo (fase III) em doentes com psoríase em placas, APs, EA e HS expostos a 300 mg, 150 mg, 75mg ou placebo até 12 semanas (psoríase) ou 16 semanas (APs, EA e HS) duração do tratamento. ²⁾ Casos foram relatados em pacientes com diagnóstico de psoríase. ³⁾ Esses eventos estão relacionados a erupções eczematosas.		

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose em estudos clínicos.

Doses de até 30 mg/kg (ou seja, aproximadamente 2.000 a 3.000 mg) foram administradas por via intravenosa em estudos clínicos sem toxicidade limitante da dose. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que o tratamento sintomático adequado seja instituído imediatamente. **Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1122

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

® = Marca registrada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/01/2025.

CDS 09.12.2024 + SmPC (HS)

2024-PSB/GLC-1458-s

VPS13